



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات  
بهداشتی-درمانی قزوین

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای حرفه‌ای پزشکی

عنوان

بررسی سطح سرمی مس و روی و نسبت آن‌ها در بیماران

مبتلا به اندومتریوز

نگارش

لیلا هدایتی ظفرقندی

استاد راهنما

دکتر مجید سیرتی ثابت

اساتید مشاور

دکتر امیر جوادی

دکتر مهدی سهماني

دکتر طلعت دباغ

شماره پایان‌نامه: ۱۰۰۰

سال تحصیلی: ۹۲-۹۳



تقديم به

پدر و مادرم

پس از شکرگزاری به درگاه خداوند متعال، وظیفه خود می‌دانم از زحمات افرادی که در اجرای مراحل این پایان‌نامه اینجانب را یاری فرمودند، تشکر و قدردانی نمایم:

- استاد راهنمای گرامی، جناب آقای دکتر مجید سیرتی‌ثابت که در به ثمر رسیدن این پژوهش گام به گام مرا یاری رساندند.

- سرکار خانم دکتر طلعت دباغ و جناب آقای دکتر مهدی سهمانی که در سمت اساتید مشاور از همکاری و راهنمایی‌های ارزنده ایشان بی‌نهایت بهره‌مند شدم.

- جناب آقای دکتر امیر جوادی که مشاوره آماری این پایان‌نامه را پذیرفتند و از راهنمایی‌های ایشان بهره‌مند شدم.

و از همه همکاران و دوستان خوبم که هر یک به گونه‌ای در انجام این پژوهش صمیمانه با من همکاری نمودند.

## فهرست

چکیده .....	۵
فصل اول .....	۱
مقدمه .....	۱
۱-۱- مقدمه و اهمیت موضوع .....	۲
۱-۲- کلیات .....	۴
۱-۲-۱- اندومتریوز (Endometriosis) .....	۴
۱-۲-۲- علائم و نشانه‌های اندومتریوز .....	۴
۱-۲-۳- سامانه طبقه‌بندی و مرحله‌بندی اندومتریوز .....	۵
۱-۲-۴- روند بیماری‌زایی اندومتریوز .....	۶
۱-۲-۵- عوامل مستعدکننده اندومتریوز .....	۸
۱-۲-۵-۱- ژنتیک .....	۸
۱-۲-۵-۲- سموم محیطی .....	۸
۱-۲-۵-۳- سن .....	۹
۱-۲-۵-۴- عوامل دیگر .....	۹
۱-۲-۶- تشخیص اندومتریوز .....	۹
۱-۲-۷- تنش اکسیداتیو .....	۱۱
۱-۲-۸- اهمیت مس در سیستم‌های زنده .....	۱۳

۹-۲-۱- اهمیت روی در سیستم‌های زنده .....	۲۶
۳-۱- اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS) .....	۳۲
۱-۳-۱- هدف اصلی طرح (General Objective) .....	۳۲
۲-۳-۱- اهداف فرعی (Specific Objectives) .....	۳۲
۳-۳-۱- اهداف کاربردی (Applied Objective) .....	۳۳
۴-۳-۱- فرضیه‌ها (Hypothesis) .....	۳۳
۵-۳-۱- جدول متغیرها .....	۳۳
فصل دوم .....	۳۴
بررسی متون .....	۳۴
۱-۲- تنش اکسیداتیو و اندومتریوز .....	۳۵
۲-۲- مس و روی در اختلالات .....	۳۶
فصل سوم .....	۳۹
مواد و روش‌ها .....	۳۹
۱-۳- جامعه مورد مطالعه .....	۴۰
۲-۳- تهیه نمونه خون .....	۴۱
۳-۳- اندازه‌گیری مس و روی .....	۴۱
۴-۳- روش‌های آماری .....	۴۱

## فصل چهارم ..... ۴۳

## یافته‌ها ..... ۴۳

## ۴-۱- مشخصات افراد مورد مطالعه ..... ۴۴

## ۴-۲- مقادیر مس و روی سرم ..... ۴۶

## ۴-۲- مقادیر مس و روی سرم ..... ۴۶

## ۴-۳- ارتباط بین مقدار مس سرم بیماران و درجه بیماری ..... ۴۷

## ۴-۵- ارتباط بین مقدار روی سرم بیماران و درجه بیماری ..... ۴۸

## ۴-۶- ارتباط بین نسبت مس به روی سرم بیماران و درجه بیماری ..... ۴۹

## فصل پنجم ..... ۵۰

## بحث و نتیجه‌گیری ..... ۵۰

## ۵-۱- بحث ..... ۵۱

## ۵-۲- نتیجه‌گیری کلی ..... ۵۴

## ۵-۳- پیشنهادات ..... ۵۵

## فصل ششم ..... ۵۶

## منابع ..... ۵۶

## فهرست شکل‌ها و نمودارها

شکل ۱-۱ - مکان‌های احتمالی ایجاد اندومتريوز ..... ۱۰

نمودار ۱-۴ - توزیع بیماران دارای اندومتريوز در درجه‌های مختلف بیماری بر حسب درصد ..... ۴۵

نمودار ۲-۴ - مقدار مس سرم (میکروگرم بر دسی‌لیتر) و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه ..... ۴۷

نمودار ۳-۴ - مقدار روی سرم (میکروگرم بر دسی‌لیتر) و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه ..... ۴۸

نمودار ۴-۴ - نسبت مس به روی سرم و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه ..... ۴۹



## فهرست جدول‌ها

جدول شماره ۴-۱: میانگین سن (سال)، وزن (کیلوگرم)، دور کمر (سانتیمتر)، قد (سانتیمتر) و شاخص توده بدن (کیلوگرم

بر متر<sup>۲</sup>) در گروه کنترل و بیماران دارای اندومتریوز (خصوصیات دموگرافیک) ..... ۴۵

جدول شماره ۴-۲: میانگین مقدار مس (میکروگرم بر دسی‌لیتر)، روی (میکروگرم بر دسی‌لیتر) و نسبت مس به روی سرم

در گروه کنترل و بیماران دارای اندومتریوز ..... ۴۶

## مخف‌ها

گونه‌های واکنش گر اکسیژن: ROS

تنش اکسیداتیو: OS

سیروز کودکان هندی: ICC

توکسیکوزیس مزمن ایدیوپاتیک: ICT

گلوکاتایون پراکسیداز وابسته به سلنیوم: Se-GPX

میانگین: Mean

انحراف استاندارد: SD

شاخص توده بدن: BMI

میلیگرم: mg

محصولات نهایی حاصل از گلیکوزیلاسیون: AGE

مالون‌دی‌آلدهید: MDA

آرتريت روماتوئید: RA

لیپوپروتئین با چگالی کم: LDL

لیپوپروتئین با چگالی زیاد: HDL

نقص توجه و بیش‌فعالی: ADHD

---

CCS1: copper chaperone for Cu/Zn superoxide dismutase

DMT1: divalent metal transporter 1

ATP7A: copper transporting alpha polypeptide

hCTR1: human copper transport protein 1

ATP7B: copper transporting beta polypeptide

## چکیده

**زمینه و هدف:** در اندومتريوز بافت اندومتر در خارج از رحم از جمله در تخمدان‌ها و لوله‌های فالوپ مشاهده می‌شود. اندومتريوز شرایط التهابی وابسته به استروژن است که همراه با درد در ناحیه لگن و ناباروری می‌باشد. در انسان، مس و روی جزو عناصر کمیاب مهم هستند که در حفظ سلامت انسان دارای نقش مهمی می‌باشند. با توجه به نقش گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن در اندومتريوز و اهمیت مس و روی در عملکرد سیستم آنتی‌اکسیدانی، هدف این مطالعه بررسی غلظت مس و روی سرم در افراد دارای اندومتريوز بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۴۷ بیمار دارای اندومتريوز و ۴۷ فرد سالم (گروه کنترل فاقد اندومتريوز) مشارکت داشتند. غلظت مس و روی در سرم بیماران و گروه کنترل با استفاده از طیف‌سنجی جذب اتمی شعله اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** مقدار مس سرم در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری بالاتر بود (به ترتیب  $131.1 \pm 11.0$   $\mu\text{g/dl}$  و  $111.5 \pm 19.2$   $\mu\text{g/dl}$ ) ( $p > 0.001$ ). مقدار غلظت روی در بیماران دارای اندومتريوز  $108.3 \pm 20.8$   $\mu\text{g/dl}$  و در گروه کنترل  $109.4 \pm 22.5$   $\mu\text{g/dl}$  بود. غلظت روی سرم در بیماران دارای اندومتريوز در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی‌داری تغییر نکرده بود. نسبت مس به روی به صورت

معنی‌داری در بیماران دارای اندومتريوز در مقایسه با گروه کنترل بالا بود. در غلظت مس و روی سرم و نسبت مس به روی در بیماران با مراحل مختلف بیماری تفاوتی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج ما نشان داد که مقدار مس سرم در بیماران دارای اندومتريوز به صورت معنی‌داری تغییر می‌نماید. غلظت روی سرم در بیماران دارای اندومتريوز در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری ندارد. پیشنهاد می‌شود که افزایش در میزان مس ممکن است به دلیل وجود التهاب باشد.

**کلیدواژه‌ها:** اندومتريوز، مس، روی

# فصل اول

## مقدمه

## ۱-۱- مقدمه و اهمیت موضوع

اندومتريوز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن زنان است که در آن رشد غیر طبیعی بافت اندومتريال به خارج از رحم مشاهده می‌شود. از مهم‌ترین علائم این بیماری اختلالات قاعدگی و درد لگن است که باعث اختلال در کیفیت زندگی، توانایی کار، روابط اجتماعی و عملکرد جنسی می‌شود. شیوع آن در جوامع مختلف ۱۲ تا ۴۵ درصد گزارش شده است (۱). این بیماری از مشکلات شایع زنان در سنین باروری، از سن شروع اولین قاعدگی تا بروز یائسگی، بوده و ناباروری از عوارض آن محسوب می‌شود (۲). رشد سلول‌های اندومتريوم در این بیماری خوش‌خیم اما پیشرونده می‌باشد و تنها راه تشخیص قطعی این بیماری روش لاپاراسکوپی است. درد لگن و قاعدگی دردناک از علائم بارز این بیماری محسوب شده و در جهت تشخیص این بیماری نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. شدت این بیماری بر اساس میزان پیشرفت به چهار مرحله‌ی خیلی خفیف یا محدود (minimal)، خفیف (mild)، متوسط (moderate) و شدید (severe) تقسیم می‌شود (۳).

علی‌رغم تحقیقات گسترده در مورد بیماری اندومتريوز، علت آن تاکنون مشخص نشده است. بر اساس مطالعات انجام شده، بیماری اندومتريوز یک بیماری چند علتی محسوب می‌شود که احتمالاً ناشی از یک التهاب مزمن در فضای پريتونئال می‌باشد. گزارش شده است که گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن می‌توانند یکی از عوامل مهم در بروز التهاب و بیماری اندومتريوز باشند (۴). عناصر کمیاب جزو ترکیبات اساسی فرایندهای بیولوژیک محسوب می‌شوند. برخی از این عناصر در فرایندهای اکسیداتیو نیز نقش دارند. مس (Cu) و روی (Zn) از جمله مهم‌ترین

عناصر کمیاب در بدن می‌باشند که مقادیر بسیار زیاد و یا کم آن‌ها می‌تواند سبب ایجاد بیماری شود. این عناصر در برخی از فرآیندهای اکسیداتیو نیز دارای نقش مهمی هستند (۵).

مس یکی از اجزاء مهم چندین پروتئین داخل و خارج سلولی همچون سوپراکسید دیسموتاز، سرولوپلاسمین، سیتوکروم اکسیداز، لیزین اکسیداز و تیروزیناز می‌باشد. در این پروتئین‌ها که برخی از آن‌ها در فرآیندهای اکسیداتیو مهم هستند مس دارای نقش کوفاکتوری است (۶).

نقش روی نیز به عنوان جزئی از سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی مطرح شده است. گزارش شده که کمبود روی منجر به آسیب اکسیداتیو به اجزاء سلولی و بروز تغییراتی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به خصوص سوپراکسید دیسموتاز می‌شود. از سال‌ها قبل نقش روی در به تاخیر انداختن واکنش‌های اکسیداتیو شناخته شده به طوری که محرومیت مزمن از روی سبب ازدیاد حساسیت به برخی تنش‌های اکسیداتیو می‌شود (۷).

در حال حاضر درمان موثری برای بیماری اندومتريوز وجود ندارد و تنها در مورد شدید آن برداشت بافت با روش لاپاراسکوپی توصیه می‌شود (۸). با توجه به این که افراد مبتلا به این بیماری عمدتاً در سنین جوانی و میانسالی قرار دارند، شناسایی عوامل بالقوه مرتبط با این بیماری و ارائه راهکارهای درمانی موثر نقش مهمی در ارتقاء سلامت جامعه به ویژه سلامت زنان خواهد داشت. با توجه به مطالب اشاره شده، در تحقیق حاضر مقدار دو عنصر مس و روی و نسبت آن‌ها در سرم بیماران مبتلا به اندومتريوز مورد بررسی قرار گرفت.



## ۱-۲- کلیات

### ۱-۲-۱- اندومتریوز (Endometriosis)

اندومتریوز بیماری خوش‌خیمی است که به حضور غدد و بافت استرومایی اندومتر در خارج از رحم اطلاق می‌گردد. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص اندومتریوز معمولاً از ۲۵ تا ۳۵ سال متغیر است (۹).

شیوع اندومتریوز بدون علامت در زنانی که خواهان عقیم‌سازی انتخابی هستند ۷-۱ درصد، در سایر زنانی که در سن تولیدمثل هستند و درد لگنی دارند ۳۲-۱۲ درصد، در زنان نابارور ۵۰-۹ درصد و در میان نوجوانان زیر ۲۰ ساله‌ای که دارای درد مزمن لگنی یا قاعدگی دردناک می‌باشند حدود ۵۰ درصد است. روی هم رفته، میزان شیوع اندومتریوز در میان زنانی که در سن تولیدمثل هستند را می‌توان حدود سه الی ده درصد در نظر گرفت (۲).

گزارش شده است که میزان شیوع اندومتریوز بدون علامت ممکن است تا حدی در سیاه‌پوستان کمتر بوده و در زنان آسیایی نیز بیشتر از زنان سفیدپوست باشد (۱۰).

### ۱-۲-۲- علائم و نشانه‌های اندومتریوز

درد در ناحیه لگن، قاعدگی دردناک، خونریزی غیرعادی، احساس درد به هنگام مقاربت جنسی، علائم دوره‌ای روده یا مثانه، ناباروری، و خستگی مزمن از مهم‌ترین علائم و نشانه‌های اندومتریوز هستند (۱).

همچنین ممکن است در اندومتریوز سردرد و درد مفاصل و عضلات، آلرژی، اگزما، هیپوتیروئیدی، فیبرومیالژی، سندرم خستگی مزمن، و استعداد ابتلا به کاندیدیاز مهبل نیز

مشاهده شود که مطرح کننده یک پیوند احتمالی بین اندومتریوز و بیماری خودایمن می‌باشد (۱۱، ۱۲).

درد، شایع‌ترین علامت مرتبط با اندومتریوز است. شدت درد ناشی از اندومتریوز ارتشاحی عمیق، به عمق نفوذ و نزدیک بودن به اعصاب یا تهاجم مستقیم به آن‌ها مربوط می‌شود (۱۳). درد ناشی از بیماری خفیف، به احتمال زیاد به التهاب حاصل از خونریزی موضعی دوره قاعدگی در داخل و اطراف لانه‌گزینی‌های صفاقی مربوط می‌شود یا حاصل التهاب ناشی از فعالیت سیتوکین‌های التهابی است که توسط تعداد زیادی از ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز آزاد می‌شوند (۱۳).

### ۱-۲-۳- سامانه طبقه‌بندی و مرحله‌بندی اندومتریوز

سامانه طبقه‌بندی اندومتریوز بر اساس اندازه، عمق و محل ضایعات و چسبندگی‌های مربوطه، هر ضایعه را امتیازگذاری می‌کند.

طبقه‌بندی اندومتریوز که بیش‌ترین کاربرد را در طب بالینی دارد، توصیفی و نسبتاً ساده است:

- اندومتریوز بسیار خفیف یا محدود که بیماری سطحی و ایزوله روی سطح صفاق بوده و بدون چسبندگی قابل توجه است.

- اندومتریوز خفیف که بیماری سطحی و پراکنده روی سطح صفاقی و تخمدان‌ها است که جمعاً کمتر از ۵ سانتی‌متر می‌باشد و بدون چسبندگی قابل توجه است.

- اندومتریوز متوسط که بیماری چند کانونی، هم سطحی و هم تهاجم کننده می‌باشد که ممکن است همراه با چسبندگی‌هایی باشد که لوله‌های فالوپ و یا تخمدان‌ها را درگیر کرده‌اند.

- اندومتريوز شديد كه بيمارى چند كانونى، هم سطحى و هم تهاجم كننده است كه شامل اندومتريوم‌هاى وسيع تخمدانى است و معمولاً همراه با چسبندگى‌هاى است كه هم نازك و هم متراكم بوده و لوله‌هاى فالوپ، تخمدان‌ها و كلدوساك را درگير كرده‌اند.

در سال ۲۰۰۹ يك سامانه جديد مرحله‌بندى به نام شاخص بارورى اندومتروز پيشنهاد شد كه بر اساس تركيب عواملى است كه بهترين پيش‌بينى آبستنى را به دست مى‌دادند. در اين سيستم، اندازه‌گيرى عددى كالبدشناسى كاركردى بر مبنای سنجش دقيق لوله‌ها، شرابه‌ها و تخمدان‌ها مى‌باشد. امتيازبندى شاخص بارورى اندومتريوز ميزان تجمعى حاملگى را در طول ۳ سال پس از جراحى پيش‌بينى مى‌كند كه از يك ميزان پايين ۱۰ درصد (۰-۳) تا ميزان بالای ۷۵ درصد متغير است (۱۴).

#### ۱-۲-۴- روند بيمارى‌زاى اندومتريوز

گرچه براى اولين بار در قرن نوزدهم ميلادى، ضايعات كلاسيك صفاقى اندومتريوز توصيف گرديد اما اين بيمارى براى هميشه با نام جان سمپسون پيوند خورده است كه در سال ۱۹۲۱، مجموعه‌اى از كيسه‌هاى تخمدانى خونريزى دهنده سوراخ شده را تشریح نمود و آن‌ها را «كيسه‌هاى شكلاتى» ناميد. او اصطلاح «اندومتريوز» را براى توصيف لانه‌گزینی‌هاى صفاقى وضع نمود كه در ابتدا تصور مى‌كرد كاشت‌هاى از يك بيمارى تخمدانى مى‌باشند (۱۵).

در حال حاضر نظريه واحدی كه همه‌ی محققين آن را قبول داشته باشند در مورد منشأ اندومتريوز وجود ندارد. مكانيسم‌هاى بيمارى‌زاى متعددى مطرح شده است از جمله:

- قاعدگى و لانه‌گزینی پس‌گرا

- متاپلازى سلومى

- انتقال مستقیم بافت

- انتشار از طریق عروق

تاکنون هیچ سازوکار واحدی نتوانسته است همه موارد اندومتريوز را توجیه کند و معتقدند که هر یک از آن‌ها احتمالاً تا حدی در ایجاد بیماری سهیم می‌باشند.

نظریه قاعدگی و لانه‌گزینی پس‌گرا بیان می‌دارد که به هنگام ریزش بافت اندومتر در طی قاعدگی، ممکن است مقداری از آن طریق لوله‌های فالوپ به طرف حوزة صفاقی منتقل شود و در آن جا روی سطوح اعضای لگنی لانه‌گزینی کند (۱۶).

نظریه متاپلازی سلومی بیان می‌دارد که اندومتريوز حاصل تغییرات متاپلازی خودبه‌خود در سلول‌های مزوتلیالی است که از اپی‌تلیوم سلومی (واقع در صفاق و پرده جنب) سرچشمه می‌گیرند. نظریه القایی، شکل دیگری از همین نظریه است و اظهار می‌دارد که متاپلازی سلومی به وسیله قرار گرفتن در معرض جریان فرعی قاعدگی یا سایر محرک‌ها القاء می‌شود (۱۷).

گزارش شده است که در زمان پیشرفت بیماری اندومتريوز تغییرات ایمونولوژیک رخ می‌دهد که همراه با افزایش در تعداد سلول‌های B و کاهش در واکنش‌های مرتبط با سلول‌های T می‌باشد که به دنبال آن پاسخ آنتی‌ژن آنتی‌بادی غیرطبیعی مشاهده شده و متعاقب آن مواد پیش‌التهابی از جمله سیتوکین‌ها افزایش می‌یابد. این التهاب همراه با افزایش در تولید گونه‌های اکسیژن فعال است. وجود بافت اندومتريال در حفره پری‌توتن فاگوسیت‌های مونونوکلئار را فعال می‌کند. از طرف دیگر ماکروفاژها نیز فعال می‌شوند. محصولات پراکسیداسیون لیپیدی همچون سایر محصولات حاصل از واکنش پراکسیدها و آپولیپوپروتئین‌ها باعث تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند. این محصولات ممکن است تحریک و فعال شدن فاگوسیت‌های بیش‌تر و افزایش تخریب اکسیداتیو در حفره لگن را به همراه داشته باشند. اگر تنش اکسیداتیو ادامه داشته باشد

سیستم دفاع سلولی ناتوان در ادامه تعادل بین پاسخ پیش‌التهابی ناشی از مکانیسم محافظتی و سلول‌های با تنش اکسیداتیو مزمن و التهاب می‌گردند که در نهایت باعث درد می‌شود (۱۸).

## ۱-۲-۵- عوامل مستعدکننده اندومتريوز

### ۱-۲-۵-۱- ژنتیک

زمینه ژنتیکی نقش مهمی در ایجاد اندومتريوز ایفا می‌کند. مشاهده شده است که اندومتريوز شش تا هفت برابر در میان بستگان درجه اول (خواهران و دختران) زنان مبتلا به این بیماری نسبت به جمعیت عمومی، شیوع بیش‌تری دارد (۱۰).

پیشنهاد شده است که اندومتريوز می‌تواند از یک سری آسیب در ژن‌های مشخصی مشابه با سازوکار درگیر در ایجاد سرطان حاصل گردد. مشاهدات متعددی در خصوص تغییر بیان ژن‌ها و اثر عوامل اپی‌ژنتیکی در اندومتريوز وجود دارد اما این موارد می‌تواند به علت ثانویه به وجود آمده باشند به عنوان مثال عوامل محیطی و یا تغییرات متابولیسمی در ایجاد آن‌ها دخیل باشند. از جمله ژن‌هایی که در بیان آن‌ها تغییر مشاهده می‌شود می‌توان به مولکول‌های miRNA اشاره نمود (۱۹).

### ۱-۲-۵-۲- سموم محیطی

برخی از مطالعات ارتباطی را بین قرارگیری در معرض دیوکسین (dioxins) و اندومتريوز مطرح نموده‌اند اما شواهد مبهم است و سازوکار آن به خوبی مشخص نشده است (۲۰).

### ۱-۲-۵-۳- سن

مشخص شده است که پایین بودن سن فرد در اولین قاعدگی و کوتاه بودن دوره‌های قاعدگی با افزایش خطر وقوع اندومتريوز مرتبط می‌باشد. همچنین بین افزایش خطر ابتلاء به بیماری با حجم یا طول دوره قاعدگی نیز ارتباطی وجود دارد (۲۱).

### ۱-۲-۵-۴- عوامل دیگر

مطالعات همه‌گیرشناسی گوناگون مطرح کرده‌اند که مصرف الکل و کافئین فراوان ممکن است خطر ایجاد اندومتريوز را افزایش داده و ورزش منظم و کشیدن سیگار این خطر را کاهش می‌دهد (۲۲).

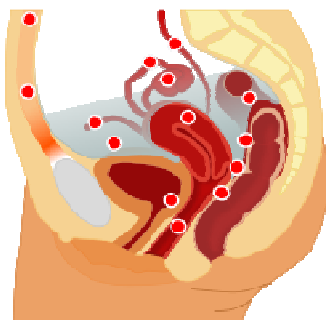
جالب است که میزان شیوع اندومتريوز با شاخص توده بدنی نسبت معکوس دارد (۲۳).

### ۱-۲-۶- تشخیص اندومتريوز

علائم بالینی که همراه با اندومتريوز هستند عبارت از درد در ناحیه لگن، قاعدگی دردناک، خونریزی غیرعادی، نزدیکی جنسی دردناک، علائم دوره‌ای روده یا مثانه، ناباروری، و خستگی مزمن می‌باشند. یک زمینه‌یابی مقطعی در سال ۲۰۰۸ بر روی ۱۰۰۰ زن مبتلا به اندومتريوز نشان داد که قاعدگی دردناک (۷۹٪) و درد (۶۹٪)، شایع‌ترین علائمی بوده‌اند که به تشخیص، ختم شده‌اند. بخش اعظم زنانی که اندومتريوز دارند دارای درد شکمی لگنی، قاعدگی دردناک یا منوراژی (۷۳٪ در مقابل ۲۰٪) بوده‌اند. وجود ندول حساس به لمس در کولدوساک و در طول رباط‌های رحمی-خاجی که دارای ۸۵٪ حساسیت و ۵۰٪ اختصاصی بودن است به عنوان یک معیار بالینی جهت تشخیص اندومتريوز با ارتشاح عمیق به شمار می‌رود. روی هم رفته، در

مقایسه با روش استاندارد و طلایی تشخیص جراحی برای اندومتريوز، معاینه فیزیکی، از نظر حساسیت و اختصاصی بودن و قدرت پیش‌بینی، نسبتاً ضعیف است (۲۴).

برخی از محققین اندازه‌گیری مقدار CA-125 را در سرم برای تشخیص اندومتريوز پیشنهاد نموده‌اند اما این آزمایش حساسیت لازم را برای غربالگری تشخیص این بیماری ندارد (۲۵، ۲۶). لاپاراسکوپی همراه با آزمایش بافت‌شناسی ضایعات برداشته شده، استاندارد طلایی برای تشخیص اندومتريوز است. لانه‌گزینی کلاسیک صفاقی، یک ضایعه آبی مایل به سیاه شبیه «پودر سوختگی» (حاوی رسوبات هموسیدرین از خون به دام افتاده) با مقادیر گوناگونی از فیبروز احاطه کننده است، که به صورت تیپیک روی تخمدان‌ها سطوح صفاقی در کلدوساک، رباط‌های رحمی-خارجی، و حفره تخمدانی، مشاهده می‌شود. با این حال، اکثر لانه‌گزینی‌ها ممکن است «غیرمعمول» باشند و نمایی سفید و کدر، قرمز و شعله مانند یا وزیکولی داشته باشند (۲۷).



شکل ۱-۱ - مکان‌های احتمالی ایجاد اندومتريوز

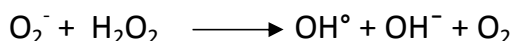
معیارهای دقیق بافت‌شناسی، تشخیص جراحی اندومتريوز را در تقریباً ۶۵-۵۰ درصد از ضایعات برداشته شده تأیید می‌کنند (۲۸).

## ۱-۲-۷- تنش اکسیداتیو

تنش اکسیداتیو (OS) به شرایطی اطلاق می‌شود که سرعت آسیب حاصل از اکسیژن مشتق از عوامل اکسیدان که به عنوان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) شناخته می‌شود افزایش می‌یابد. عدم تعادل بین تولید ROS و قدرت آنتی‌اکسیدان‌ها برای خنثی کردن آن در سیستم‌های زنده باعث ایجاد OS می‌شود که تاثیر نامساعدی بر روی عملکرد سلول دارد. اصلی‌ترین جنبه مخرب OS را می‌توان تولید ROS دانست که شامل رادیکال‌های آزاد و پراکسیدها است (۲۹). ترکیبات ROS عوامل اکسید شونده قوی هستند که برخی از آن‌ها به صورت رادیکال‌های آزاد وجود دارند. یک رادیکال آزاد هر گونه‌ای است (نه الزاماً مشتق از اکسیژن) که حاوی الکترون جفت نشده باشد. OS به صورت پیامدی از تولید بیش از حد ROS و یا ضعف در مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدان‌ها بروز می‌کند. همه اجزای تشکیل دهنده سلولی مثل چربی‌ها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و قندها را می‌توان هدف‌هایی برای عوامل ROS دانست. وسعت آسیب ایجاد شده به وسیله ROS نه تنها به نوع و مقدار ROS بستگی دارد بلکه به زمان و مدت قرار گرفتن در معرض ROS و به عوامل خارجی سلولی مثل دما، فشار اکسیژن و ترکیب محیط اطراف و آرایش محیط اطراف شامل یون‌ها، پروتئین‌ها، و میزان زدوده شدن ROS از محیط نیز بستگی دارد (۳۰). آنیون سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن نمونه‌هایی از مهم‌ترین ROS هستند. منبع ROS به طور گسترده از منابع داخلی و خارجی سلول می‌تواند باشد. تولید خارج از سلول ROS مخصوصاً  $O_2$  و  $H_2O_2$  می‌تواند توسط لوکوسیت‌ها در بافت باشد. گلبول‌های سفید فعال شده می‌توانند صد بار بیش‌تر از نوع فعال نشده تولید ROS کنند. گلبول‌های سفید فعال شده، آن‌هایی هستند که در واکنش با انواعی از



محرک‌ها از جمله التهاب و عفونت فعال شده‌اند. میتوکندری یکی از منابع تولید ROS می‌تواند باشد.  $O_2^-$  که به آن آنیون سوپراکسید گفته می‌شود یکی از ترکیبات ROS است که از اکسیژن حاصل می‌شود. این محصول زمانی تولید می‌شود که یک الکترون به مولکول اکسیژن منتقل گردد. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز  $O_2^-$  را تبدیل به  $H_2O_2$  می‌نماید. در حضور عناصری مانند آهن و مس  $H_2O_2$  و  $O_2^-$  می‌توانند توسط واکنش Haber-Weiss تولید بنیان هیدروکسیل ( $OH^\bullet$ ) را نمایند که فوق‌العاده مضر است.



راه دیگر تولید بنیان هیدروکسیل توسط واکنش فنتون از پراکسید هیدروژن است که به یک عامل کاهنده مثل آسکوربات یا یون‌های آهن نیاز دارد.



بنیان هیدروکسیل می‌تواند یک آغازگر برخی از فرآیندهای آبشاری از جمله پراکسید شدن چربی‌ها باشد که باعث صدمه به بافت می‌شود (۲۹).

مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بدن شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و ...)، ویتامین‌ها (C، E و کاروتنوئیدها) و بیومولکول‌ها (گلوکاتایون و ...) هستند. هنگامی که عدم تعادل بین مقدار ROS و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی ایجاد گردد OS روی می‌دهد که برای سلول و بافت مضر است (۳۱).

برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها (مانند فلاونوئیدها) مولکول‌هایی هستند که نقش مهمی در مقابل فعالیت رادیکال‌های آزاد، که سبب آسیب به ماکرومولکول‌ها می‌شوند، ایفا می‌کنند. یکی از منابع مهم این آنتی‌اکسیدان‌ها مواد غذایی هستند.

آنتی‌اکسیدان‌ها عمدتاً پالاینده رادیکال‌های آزاد هستند و از طریق سازوکارهای مختلف عمل می‌کنند از جمله:

- خنثی نمودن مستقیم رادیکال‌های آزاد
- کاهش مقدار ترکیبات پراکسید و ترمیم غشاهای آسیب دیده
- دفع آهن جهت کاهش تولید ROS
- خنثی نمودن ترکیبات ROS

### ۱-۲-۸- اهمیت مس در سیستم‌های زنده

مس عنصری با عدد اتمی ۲۹ است که در جدول تناوبی عناصر در ناحیه عناصر واسطه قرار دارد. این عنصر در ترکیبات خود با ظرفیت یک و دو وجود دارد. مس یک ریز مغذی اساسی برای موجودات زنده است که در ساختار پروتئین‌های مختلفی وجود دارد. این پروتئین‌ها در بسیاری از فرایندهای زیستی که برای ادامه بقای موجود زنده ضروری است نقش دارند.

مس به طور عمده از دودنوم جذب می‌شود اگر چه مقداری از جذب مس در معده و در قسمت انتهایی روده باریک هم انجام می‌شود. برآورد شده که کارآمدی جذب مس در انسان در حدود ۱۲ الی ۶۰ درصد وابسته به دریافت (جذب) مس در حضور فاکتورهای تغذیه‌ای است که در افراد مختلف سبب تشدید یا تخفیف جذب آن می‌شود. کل مقدار مس احتباس شده با افزایش دریافت مس افزایش می‌یابد چنان که در حضور دریافت ۸-۱۷ میلی گرم بر دسی لیتر مس میزان جذب به مقدار یک میلی گرم بر دسی لیتر می‌رسد. جذب مس در انتروسیته‌ها به طور عمده به وسیله پروتئین انتقال دهنده مس صورت می‌گیرد. این فرایند در راس غشاها با

فعالیت آنزیم ردوکتاز که  $Cu^{++}$  را به  $Cu^{+}$  تبدیل می‌کند صورت می‌گیرد جایی که DMT1 پروتئین انتقال دهنده آهن نیز در راس غشاها در ورود آهن به سلول نقش دارد. از طرف دیگر سلول، مس درون سیتوپلاسم توسط پروتئین متالوتیونین آزاد می‌گردد و یا به حمل‌کننده‌های مس متصل می‌شود. برای مثال Atox1 مس را به حمل‌کننده‌های مس تحویل می‌دهد و ATP7A که به عنوان پروتئین منکه شناخته می‌شود در جریان رو به خارج غشا نقش دارد. این فرایند در سلول‌های روده برای جذب مس و احتمالاً ذخیره کوتاه مدت مس بدن نقشی کلیدی ایفا می‌کند (۳۲).

متعاقب جذب روده‌ای، مس در اتصال با آلومین، ترانس‌کوپرین، مجموعه‌هایی با وزن مولکولی پایین از مس و هیستیدین و یا ترکیبات مشابه با آن‌ها به داخل جریان پورتال ترشح می‌شود. زمانی که مس همراه با این ترکیبات به کبد می‌رسد سریعاً از طریق پروتئین‌های انتقال دهنده مس انسانی hTCR1 روی سلول‌های کبدی جذب می‌شود و دوباره به وسیله آنزیم ردوکتاز اکسید می‌شود. از سوی دیگر در سیتوپلاسم به عنوان ذخیره داخل سلولی، مس متصل به گلوکاتیون و متالوتیونین می‌باشد. مس متصل به گلوکاتیون سریع‌تر مبادله می‌شود و برای انتقال با واسطه‌ها و کاربری در دسترس‌تر است. واسطه‌ها مس را به سمت پروتئین سوپراکسیددیسموتاز راهنمایی می‌کنند که در دفاع علیه تنش‌های اکسیداتیو سیتوپلاسم شرکت می‌کند. Cox17 واسطه‌ای است در غشا داخلی میتوکندری که مس را به سیتوکروم اکسیداز راهنمایی می‌کند. سیتوکروم اکسیداز پروتئینی است که در انتقال الکترون در تنفس سلولی نقشی کلیدی دارد. Atox1 مس را به ATP7B تمام غشایی در شبکه گلژی هدایت می‌کند جایی که مس با پروتئین سرولوپلاسمین ترکیب شده و متعاقباً داخل خون و صفرا ترشح می‌شود. مس ترشح شده به داخل دستگاه گوارش به عنوان مس غیرقابل جذب یا

صفراوی شناخته می‌شود. سایر شکل‌های از دست دادن مس مانند تعریق، ادرار، عادت ماهیانه به طور کلی کم‌تر از یک میکروگرم بر کیلوگرم از وزن بدن در روز می‌باشد. شکل اصلی اندوژن حذف مس دفع صفراوی است. تنها ۱۵-۱۰ درصد مس صفراوی قابل جذب است که آن هم وابسته به وضعیت مس است اما نسبت مس قابل جذب از ترشحات غیرصفراوی دستگاه گوارش مسلماً بیش‌تر است. برای حفظ سطح فیزیولوژیک مس پلاسما مس از جریان خون توسط کبد برداشت می‌شود. ابتدا بر روی سمت بازولترال غشا سلول‌های کبدی پروتئین‌های انتقال‌دهنده مس انسانی نوع ۱ ظاهر می‌شوند تا مس را به داخل جذب کنند. وقتی که غلظت داخل سلولی یا سیستمیک مس افزایش یافت وزیکول‌های حاوی مس به راس غشا می‌پیوندند و مس را به داخل صفرا می‌ریزد (۳۲).

پروتئین، پروبیوتیک‌ها، فروکتوالیگوساکاریدها با زنجیره کوتاه و اینولین روی جذب مس اثرات مثبتی دارند. از سوی دیگر، اسکوریبک اسید، روی، فیتات و NaFeEDTA و پلی‌فنل‌ها به نظر می‌آید اثری منفی داشته باشند. از تنها دو مطالعه که روی انسان‌ها انجام شده است تایید شده که آهن هیچ اثر منفی روی جذب مس ندارد (۳۲).

سازوکارهای سلولی و مولکولی، فرایند جذب، جریان، ذخیره و به کارگیری مس را برای جلوگیری از افزایش یا کاهش آن کنترل می‌کنند. جهت هموستاز مس، سطح مس در تمام سطوح بدن به وسیله جذب دودنال و دفع صفراوی کنترل می‌شود (۶).

در شرایط کاهش دریافت مس، جذب مس افزایش و دفع اندوژن به وسیله صفرا متوقف می‌شود. در مقابل، در شرایط افزایش دریافت مس، کاهش جذب و افزایش دفع اندوژن مس را داریم. هپاتوسیت‌ها نقش اساسی در دفع مس و کنترل هموستاز سیستمیک مس را دارند (۳۱).

فرایند جذب مس، بیش‌تر وابسته به مقدار واقعی مس قابل جذب است تا نسبت به میزان مس موجود در رژیم غذایی. در مورد انسان، دسترسی به مس از محیط محدود است. میزان مس در غذاها به طور وسیعی متفاوت است که علت آن تفاوت‌های اساسی در میزان مس مواد اولیه است. عواملی هم چون فصل (در فصل‌های گرم غلظت مس بنشن (خواربارها) بیش‌تر است)، کیفیت خاک، جغرافیا، منبع آب و کودهای به کاربرده شده در میزان نهایی مس در غذاها موثر است (۳۲).

منابع خوب حاوی مس شامل گوشت و جگر، بعضی غذاهای دریایی (صدف خوراکی)، محصولات کاکائو، مغزها (بلوط) و دانه‌ها می‌باشند و در مقابل شیر (به خصوص شیر گاو) و محصولات لبنی منابع ضعیفی برای مس هستند. علاوه بر غذاها، آب آشامیدنی هم می‌تواند منبع اصلی دیگری برای مس مورد نیاز انسان باشد، اگر چه عوامل زیادی در این امر موثرند. علاوه برای این، میزان مواد ریزمغذی در آب آشامیدنی متفاوت است. عواملی هم چون میزان ریزمغذی پایه در آب، pH، و حتی سیستم لوله‌کشی خانه‌ها (مسی یا غیرمسی) مشخص شده است که روی غلظت مس آب تاثیر می‌گذارند. آب نرم اسیدی مخصوصاً وقتی با لوله‌های مسی منتقل می‌شود غلظت بالاتری از مس را دارد (۳۲).

تخمین زده می‌شود که در بالغین وقتی غلظت مس در آب کم‌تر از ۰/۱ میلی‌گرم بر لیتر است غذاها بالای ۹۰ درصد از جذب مس را تامین می‌کنند و اگر غلظت مس آب بیش‌تر از ۱-۲ میلی‌گرم بر لیتر باشد، جذب مس از آب ۵۰ درصد یا بیش‌تر خواهد بود. در شیرخواران جذب مس روزانه از آب به علت مصرف زیادتر آب نسبت به بالغین بیش‌تر خواهد بود. وقتی که شیرخواران از شیرخشک غنی از مس استفاده می‌کنند جذب مس از آب کم‌تر از ۱۰ درصد است ولی اگر شیرخشک معمولی باشد جذب مس روزانه بالای ۵۰ درصد است. بر طبق تمامی

مطالعات سال‌های ۱۹۸۶-۱۹۸۲ میزان دریافت متوسط روزانه مس برای بالغین ۰/۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که این میزان پایین‌تر از دریافت روزانه غذایی کافی و ایمن تخمین زده شده است. در امریکا، سومین بررسی ملی سلامت و معاینات تغذیه‌ای (NHANES3) میزان دریافت متوسط مس از غذاها را برای مردان دارای سن ۷ و ۱۹ سال به ترتیب ۱/۷-۱/۵۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۱/۱۸-۱/۱۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تخمین زده است. دریافت مس گزارش شده برای جمعیت‌های اروپایی در کشورهای مختلف از حدود ۲/۳-۱/۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برای مردان بالغ و ۱/۸-۰/۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برای زنان بالغ متفاوت است. سطح مجاز مس توصیه شده کانادا - امریکا برای مردان و زنان بالغ ۹/۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر با سطح بالای جذب قابل تحمل برای بالغین ۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است (۳۲).

مس نقش مهمی در واکنش‌های انتقال الکترون در چرخه اکسایش کاهش دارد. کمبود مس می‌تواند در تولید انرژی نقصان ایجاد کند. متابولیسم کلسترول و گلوکز در کمبود مس غیرطبیعی می‌شود. مشاهده شده است که در تنش اکسیداتیو تجمع آهن با مس افزایش می‌یابد (۲۹).

کمبود مس در نوزادان به خصوص نوزادان زودرس که میزان نیاز افزایش یافته دارند اتفاق می‌افتد. علت آن رشد سریع آنهاست در حالی که ذخایر کبدی مس کاهش یافته است. از نظر تظاهرات بالینی، کمبود مس در شرایطی خاص توصیف شده هم چون شیرخواران با سوءتغذیه کامل مواد غذایی بدون دریافت ریزمغذی‌های معدنی کافی و در سندرم‌های سوءجذب و سندرم نفروتیک مداوم که در آن دست دادن مس افزایش می‌یابد. شرایط کمبود مس (مس پایین‌تر از نرمال) با وضعیت‌هایی از جمله مالفورماسیون‌های استخوانی طی رشد و استئوپروز پیشرفته در اواخر زندگی، نقص پاسخ ایمنی ضعیف و افزایش دفعات عفونت، وضعیت قلبی و عروقی

ناسالم، تغییر در متابولیسم کلسترول مشاهده شده است. عدم تعادل در متابولیسم سایر فلزات کمیاب هم چون متابولیسم آهن که منجر به کمبود آهن و کم‌خونی می‌شود می‌تواند ثانویه به کمبود مس باشد. کمبود مس به دنبال مصرف بیش از حد روی در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. علاوه بر این، تنش اکسیدایتو به دنبال کمبود مس، با کاهش سریع‌تر توانایی شناختی در بیماران الزایمر مرتبط است، اگرچه نیازمند تحقیقات بیشتری است (۶).

مسمومیت حاد مس در اشخاص مختلف به صورت‌های متفاوت توصیف شده است که به شکل تصادفی یا با قصد خودکشی دوزهای بالایی از مس را خورده‌اند. تظاهرات بالینی در افرادی با موتاسیون در ژن‌های پروتئین‌های متصل شونده به مس و سرولوپلاسمین می‌تواند همراه با دیابت، دژنراسیون رتینال و نورودژنراسیون تظاهر کند (۵).

مسمومیت با مس با توجه به دوز مصرفی، عدم درمان و زمان آن می‌تواند کشنده باشد. در دوزهای پایین، عوارض اولیه بعد از مسمومیت حاد، از تحریک اعصاب واگ و از معده شروع می‌شود و به صورت پاسخ رفلکسی با تهوع و استفراغ همراه است. وقتی که دوز مس خورده شده بالاتر باشد علاوه بر پاسخ واگال، تحریک مستقیم مراکز استفراغ در هیپوتالاموس هم باعث استفراغ می‌شوند. با این وجود، مکانیسم اسهال در دوزهای بالای مسمومیت توجیه نشده است. با توجه به شواهد و مدارک در دسترس درباره عوارض حاد مسمومیت با مس که در اختیار سازمان بهداشت جهانی قرار گرفت این سازمان سطح ایمن برای مس را در آب آشامیدنی ۲ میلی‌گرم بر لیتر تعیین کرد (۳۲).

در حالی که تعدادی از تظاهرات فوق به طور مستقیم در ارتباط با فقدان فعالیت سرولوپلاسمین مشاهده می‌شود تعدادی هم ثانویه به تجمع بیش از حد آهن و تنش‌های

اکسیداتیو متعاقبش در بافت‌های خاصی به واسطه فقدان فعالیت فرواکسیدازی سرولوپلاسمین فراهم می‌شود (۳۱).

مثال شناخته شده و اصلی برای مسمومیت مزمن مس بیماری ویلسون است که یک بیماری اتوزمال مغلوب است که با جهش در ژن ATP7B شناخته می‌شود. بیماری ویلسون یک دلیل اصلی برای تجمع مس در کبد انسان است و مدلی طبیعی از عوارض مسمومیت شدید با مس را نشان می‌دهد. منطبق با هتروژنیسیته ژنتیکی که در کروموزوم ۱۳ اتفاق می‌افتاد میزان تجمع مس و شدت علائم بالینی متفاوت است. بروز این نقص ژنتیکی در ۱/۳۰۰۰۰ تولد زنده است در حالی که تعداد حاملین آن حدود ۱۱۹۰ نفر تخمین زده می‌شود. علائم به ندرت قبل از ۷ سالگی ظاهر می‌شوند و تظاهرات بالینی وابسته به رسوب مس در ارگان‌های خاصی مخصوصاً کبد، مغز و قرنیه است. در بیش‌تر موارد بیماران ویلسونی، بیماری مزمن کبدی و یا نورولوژیک یا روانی در همراهی با نارسایی عملکرد کلیوی دارند. در بیش‌تر موارد تظاهرات اسکلتی افتالمولوژیک و هماتولوژیک هم شایع است. علی‌رغم سطوح بالای مس کبد، سرولوپلاسمین و غلظت مس در خون پایین است در حالی که دفع ادراری مس افزایش یافته است. محدودیت غذایی مس در سیر بیماری تاثیر ناچیزی دارد (۳۲).

استراتژی رایج درمانی به کاهش جذب مس با استفاده از دوزهای دارویی روی خوراکی ۴۰ الی ۵۰ میلی‌گرم در روز یا افزایش ترشح مس با مواد شلاته‌کننده هم چون دی‌پنسیل‌آمین و تیمولیدات می‌پردازد (۳۲).

به طور ساده، جراحی‌های گوارشی و افزایش روی در خون (هیپرزینکما) با اتیوپولوژی ناشناخته‌ای نشان داده شده که همراهی با میلونوروپاتی‌های متأثر از کاهش مس را دارد (۳۲).



در موارد کمبود اکتسابی مس که احتمالاً با استفاده از شلاتورهای مس اتفاق می‌افتد به دنبال درمان در بعضی بیماری‌ها است. شلاتور مس پنیسیل‌آمین در آرتریت روماتوئید و در کنترل بیماری ویلسون، یک موتاسیون ژنتیک در Cu-ATPase ATP7B که منجر به افزایش مس بافتی می‌شود، استفاده می‌شود. هم چنین، بیماری‌های نورولوژیکال مختلف با متابولیسم مس همراهی دارد و شلاتورهای مس و روی در درمان آلزایمر استفاده می‌شوند. اطلاعات مطالعات مختلف نشان داد که شرایط کمبود مس (مواد شلاته کننده مس مثل پنیسیل‌آمین، تری‌ایتین، تتراتیومولیدات) ممکن است آنژیوژنز را سرکوب کند و بنابر این در بیش‌تر موارد توانایی سرکوب پیشرفت و تهاجم تومور را نیز دارند. شلاتورهای مس در حال حاضر به عنوان ضد سرطان در کارآزمایی‌های بالینی مختلف استفاده می‌شوند. میزان نسبی مزیت کاربرد این شلاتورها هنوز بسیار ضعیف است. سیروز کودکان هندی (ICC) و توکسیکوزیس مزمن ایدیوپاتیک (ICT) تظاهرات دیگری از مسمومیت مزمن مس هستند (۳۲).

شکلی از مواجهه با مقادیر زیادی از مس به هنگام مصرف شیر حیوانات در ظروف ساخته شده از مس یا مس اندود شده‌اند مشاهده می‌شود که یا در این ظروف شیر گرم شده یا نگهداری شده است. دریافتی مس در این موارد ۵۰ الی ۱۰۰ برابر بالاتر از مس طبیعی در شیر مادر همین شیرخواران است. Tanner محاسبه کرد که این کودکان بالاتر از  $390 \pm 36 \mu\text{g/kg}$  از وزن بدنشان در روز دریافت می‌کنند که همین دریافت بالاتر از نیاز توجیه کننده علت تخریب کبدی در غیاب مشکلات ژنتیکی متابولیسم مس است. سیروز کودکان وابسته به مس در شرایط خیلی نادری رخ می‌دهد. برای ICT با توجه به یک مطالعه گذشته‌نگر در آلمان بروز ۱/۵۰۰۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰۰۰۰ حدس زده شده است. در حالی که برای ICC در هند اطلاعات مرتبط در دسترس نیست اما شرایط بروز بیماری به طور معنی‌داری بعد از آموزش جمعیت به

اجتناب از استفاده از ظروف مس به منظور نگهداری و گرم کردن شیر تقلیل یافت. بررسی پذیرش‌های بیمارستانی در ناحیه Pune هند نشان داد که هیچ مورد جدیدی از سال ۱۹۷۴ تشخیص داده نشده است. در نهایت، ایتولوژی بیماری ICT و ICC ناشناخته باقی مانده، اما قابل قبول‌ترین توضیح برای این شرایط به نظر می‌رسد ترکیبی از نقص ژنتیکی در متابولیسم مس و دریافتی بالای مس باشد. سهم نسبی هر یک از این عوامل هنوز نامشخص است (۳۲).

بسیاری از تظاهرات بالینی از کمبود مس به صورت تغذیه‌ای یا اکتسابی یا ژنتیکی می‌تواند مرتبط با کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به مس مانند

- تیروزیناز

- دوپامین بتاهیدروکسیلاز (تولید برخی از نوروترانسمیترها)

- پپتیدیل گلیسین آلفا آمیدیت منواکسیژناز

- منوآمین اکسیداز (کاتابولیسم برخی از نوروترانسمیترها)

- سیتوکروم C اکسیداز (نقش در تولید انرژی)

- لیزیل اکسیداز (پروتئین ماتریکس با اتصال متقاطع خارج سلولی)

- سروپلاسمین (فعالیت فرواکسیداز)

- Cu-Zn سوپراکسید دیسموتاز (سیستم دفاع آنتی اکسیدانی)

آزمایشات مرتبط با این آنزیم‌ها، حساسیت و تجدید پذیرشان در مراحل اولیه کمبود مس را رد نموده است (۳۲).

وضعیت مس در بدن به دقت با مکانیسم‌های قوی که جذب روده‌ای مس را کاهش و دفع صفراوی را افزایش می‌دهند و این کار را در سطوح متنوعی از تماس با مس انجام می‌دهند تنظیم می‌شود. یک شاخص قابل قبول تعیین وضعیت مس، اندازه‌گیری میزان مس کبد است.

جالب این که غلظت بالای مس کبد لزوماً به معنای آسیب بافتی خود کبد نیست. این مطلب به خوبی در مورد نوزادان ترم سالمی مشاهده می‌شود که در زمان تولد غلظت مس کبدیشان شبیه بیماران ویلسونی است ولی مشکلی ندارند. چگونگی این که این مقادیر بالای مس باعث عوارض و صدمات جنبی در نوزادان نمی‌شود نامشخص است (۵).

مارکر خونی شایع مورد استفاده برای متابولسم مس، سنجش مس سرم و سرولولوپلاسمین است که برای تشخیص بیماری ویلسون و منکر و کمبودهای متوسط تا شدید مس مفید است. اگر چه، این مارکرها به عنوان پروتئین‌های فاز حاد هم عمل می‌کنند و در وضعیت‌های مثل التهاب، حاملگی، بالا رفتن سن و تعدادی از بیماری‌ها افزایش می‌یابند. بنابر این، کمبود مس می‌تواند در شرایطی پنهان شود و این مارکرها حساسیت کافی برای تغییرات خیلی کم را ندارند (۳۲).

آنزیم سوپراکسید دیسموتاز ۳ که شکل غالب SOD در سرم است اخیراً توجهات زیادی را به عنوان اندکس بالقوه سطح مس جلب کرده است. در رت‌هایی با رژیم کم مس، این مارکر کاهش داشت و یک ارتباط قوی مثبت با غلظت مس کبدی در طی رژیم‌های متنوع دریافتی مس داشت. اگر چه مدارک در دسترس برای این مارکر کم است و فاصله زیادی تا نتیجه نهایی وجود دارد (۳۲).

مطالعات اخیر در موش‌ها و رت‌ها نشان داد که CCS1 در بافت و اریتروسیت‌ها به شکل ویژه‌ای در کمبود مس افزایش می‌یابد. هم چنین در انسان‌ها CCS1 در سلول‌های منونوکلئر به طور خاصی در انسان‌های سالم با مواجهه زیادتر از حد با مس کاهش می‌یابد (به صورت  $8 \text{ mg/d}$  در عرض ۶ ماه و در  $10 \text{ mg/d}$  در عرض ۲ ماه). اگر چه این نتایج با معنی است ولی

هنوز فاصله زیادی دارد تا به عنوان پروتئینی که شاخص برای سطوح اولیه مسمومیت یا کمبود مس در انسان‌ها باشد تایید شود.

کمبود مس هم چنین می‌تواند بعضی فعالیت‌های آنزیم‌های بدون مس را نیز در سیستم دفاعی اکسیدانی مثل کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز وابسته به سلینوم (Se-GPX) را کاهش دهد. علاوه بر این، کمبود مس می‌تواند برخی از عوامل تاثیرگذار بر مقدار گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) شامل متالوتیونین (پروتئین حاوی روی) و تیول غیرپروتئینی مثل گلوتاتیون را تغییر دهد.

سرولوپلاسمین که برای فعالیت فرواکسیدازی خود نیازمند مس است در کبد تولید می‌شود. سرولوپلاسمین هم می‌تواند آنتی‌اکسیدان و هم پرواکسیدان در شرایط آزمایشگاهی باشد. وقتی که سرولوپلاسمین پایین است انتقال آهن توسط ترانسفرین می‌تواند نقصان یابد و تجمع آهن در بافت‌های حیوانات در شرایط کمبود مس در همان حالتی که در فقدان عملکرد سرولوپلاسمین می‌بینیم دیده شود.

در کمبود مس، کاهش فعالیت کاتالاز در بافت‌هایی مثل کبد و قلب را داریم. در کبد و پلاسما اما نه در مغز، در شرایط کمبود مس، Se-GPX که ترکیبات هیدروپراکسی را به ترکیبات هیدروکسیل تبدیل می‌کند کاهش می‌یابد ولی سازوکار این پدیده مشخص نیست. گلوتاتیون اغلب در کبد و پلاسما در حیوانات با کمبود مس افزایش می‌یابد. تغییری که به نظر می‌رسد به صورت یک پاسخ سازگاری در مقابل افزایش تنش‌های اکسیداتیو باشد.

متالوتیونین پروتئینی با وزن مولکولی پایین متصل به فلز با شکل‌های متفاوت است که فرض می‌شود در کنترل هموستاتیک مس و روی نقش دارد. عملکردهای مفروض برای متالوتیونین عبارت است از:

- پروتئین ذخیره‌ای برای مس و روی

- حفاظت در مقابل مسمومیت فلزات

- عملکرد به عنوان آنتی‌اکسیدان به دلیل وجود مقادیر بالای سیستمین.

در شرایط کمبود مس متالوتیونین می‌تواند متصل به مس شود و واکنش‌های اکسید-احیا را غیرفعال کند. علاوه بر این که متالوتیونین به عنوان حامل انتخاب شده است بر مبنای مشاهدات، اکسیداسیون متالوتیونین ظرفیت تام اتصال مس را کاهش می‌دهد و گفته شده که اتصال مس و ظرفیت آزاد کردن این پروتئین به تغییرات اکسید-احیا داخل سلول حساس است. به نظر می‌رسد در شرایط کمبود مس متالوتیونین در کلیه‌ها حساس‌تر از کبد است. افزایش متالوتیونین در شرایط تنش‌های اکسیداتیو و شرایط سمی زیستی مختلف مشاهده شده است.

در شرایط افزایش تولید ROS انتقال‌دهنده‌های مس و حامل‌های مس برای کمک به حفاظت سلول افزایش می‌یابند و بدین ترتیب تنظیم، توزیع، جریان، جذب و پخش این فلز فعال در واکنش‌های اکسید-احیا صورت می‌گیرد.

اگر چه کمبود مس به صورت مستقیم و غیرمستقیم روی اجزای سیستم دفاعی اکسیدانی اثر می‌گذارد و به عنوان یک نتیجه (پیامد) کمبود مس در نمونه‌های حیوانی افزایش ROS و تخریب‌های اکسیداتیو روی DNA و پروتئین تایید شده است.

در مدل‌های کشت سلولی در شرایط کمبود مس کاهش فعالیت SOD و افزایش آنیون‌های سوپراکسید در نمونه‌های جنینی رت مشابه با رت‌های بالغ دیده شده است.

افزایش چربی و پراکسیدان‌ها در پلاسما، کبد و قلب و آئورت و اریتروسیت‌ها در شرایط

کمبود مس مشاهده شده است.

در حالی که در شرایط کمبود مس در DNA هسته‌ای ترمیم‌های آنزیمی افزایش می‌یابد و تخریب اکسیدایتو DNA در سلول‌ها و بافت‌ها هم‌چنان یافت می‌شود.

مشاهده شده است که در موش‌های فاقد ژن آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (Cu-Zn SOD null) افزایش سطوح سوپراکسید و پراکسیدها در سیستم عروقی وجود دارد و نقص در ریلکسیشن عروق بزرگ و کوچک به واسطه نیتریک اکسید مشاهده می‌شود.

در جانوران جونده (rodents) تحقیقات نشان داد که دیابت با افزایش مس در کبد و کلیه ارتباط دارد. هم‌زمان افزایش سطح مالتیونین نیز مشاهده می‌شود.

وجود مس با افزایش میزان محصولات نهایی حاصل از گلیکوزیلاسیون یا AGE (Advanced Glycosylated End) همراه است که به عنوان پاتوژنز ثانویه در دیابت نقش دارد. مشخص شده است که موادی که در کاهش تشکیل و تولید AGE استفاده می‌شوند به طور خاصی توانایی شلاته کردن مس را دارا می‌باشند یا توانایی حذف رادیکال‌های آزاد را دارند.

غلظت پلاسمایی مس در اکثر مطالعات در افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی بالاتر گزارش شده است. حتی غلظت پلاسمایی مس در افراد دیابتی با عارضه مثل رتیونوپاتی، HTN و بیماری میکروسکولار به طور ویژه‌ای بالاتر بوده است.

به هنگام کمبود مس در انسان ناهنجاری‌هایی در فشارخون و الکتروکاردیوگرام مشاهده شده است که البته قابل تعمیم به صورت کلی نیست. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی ارتباط بین سرولوپلاسمین سرم و بیماری قلبی را مطرح کرده‌اند. سرولوپلاسمین را می‌توان به عنوان یک فاکتور خطر غیروابسته در بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفت. سرولوپلاسمین به صورت مثبت و غیر وابسته در ارتباط با لیپیدپراکسیدازها است.

افزایش مس سرم در همراهی با افزایش مرگ و میر در بیماران دارای سرطان و بیماری‌های عروق کرونر مشاهده شده است. گزارش شده است که افزایش میزان نسبت مس به روی می‌تواند با بیمارهای مزمن دژنراتیو و پیشرفته در افراد مسن ارتباط داشته باشد. همانند شرایط کمبود مس، شرایط مسمومیت با مس نیز می‌تواند باعث تنش‌های اکسیداتیو و به دنبال آن تخریب بافتی شود (۳۲).

### ۱-۲-۹- اهمیت روی در سیستم‌های زنده

روی عنصری با عدد اتمی ۳۰ است که در جدول تناوبی عناصر در ناحیه عناصر واسطه قرار دارد. این عنصر در ترکیبات شیمیایی خود دارای ظرفیت دو است. مقدار روی در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی در حالت طبیعی حدود ۱/۵ الی ۲/۵ گرم است که اکثر آن در ساختمان متالوپروتئین‌ها وجود دارد.

جذب روی به صورت فعال از ناحیه دئودونوم و ژژنوم صورت می‌گیرد. حدود ده الی چهل درصد روی موجود در یک رژیم غذایی مناسب که حاوی ۷ الی ۱۵ میلی‌گرم روی است جذب می‌گردد. عوامل مختلفی در جذب روی موثر است از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- عامل شیمیایی ترشح شده از لوزالمعده که بعد از اتصال به روی سبب تسهیل جذب روی

می‌گردد.

- مصرف رژیم غذایی غنی از پروتئین با منشاء حیوانی نسبت به رژیم غذایی گیاهی سبب

افزایش جذب روی می‌گردد.

- وجود مواد شلاته‌کننده

دریافت روزانه روی از طریق غذا ۱۵-۱۰ mg است. روی در گوشت و پروتئین‌های دیگر غذایی وجود دارد. جذب روی تحت تاثیر سایر ترکیبات غذایی قرار می‌گیرد. جذب روی در سرتاسر دئودنوم و ژوژنوم صورت می‌گیرد. روی با دیگر فلزات در جذب رقابت می‌کند و جذب روی توسط اسید فتیک و فیبرکاهش می‌یابد. روی در لوله گوارش توسط متالوتیونین به صورت فعال جذب می‌شود و وارد سیستم پورت می‌شود. در داخل خون ۵۰ درصد از روی توسط آلبومین، ۴۰ درصد به وسیله ماکروگلوبین و ۸-۷ درصد به صورت سست به آمینواسیدهای پلاسما متصل شده و منتقل می‌شود. غلظت سرمی روی ۸۰-۱۵۰  $\mu\text{g/dl}$  است. غلظت سرمی روی در طول روز دستخوش تغییر می‌گردد و بیش‌ترین میزان آن در سرم در ساعت ۹ صبح و کم‌ترین غلظت آن در ساعت ۸ عصر مشاهده می‌شود.

علاوه بر چرخه روده‌ای-کبدی، روی یک چرخه روده‌ای-پانکراسی نیز دارد. تقریباً هم ارز با کل مقدار روی که جذب بدن می‌شود روی در ترشحات روده‌ای وارد می‌گردد. مقدار روی دفع شده در ادرار بسیار اندک و محدود در روز می‌باشد و با رژیم غذایی تغییر نمی‌کند ولی در حالت‌های افزایش کاتابولیسم و توسط داروهای خاص افزایش می‌یابد.

گوشت قرمز، جگر و زرده تخم‌مرغ منابع غنی از روی هستند. حبوبات و غلات منابع گیاهی نسبتاً خوبی برای روی هستند. منابع روی موجود در گوشت قرمز از نظر زیستی دستیابی بیش‌تری دارد و علت آن وجود اسیدآمینه‌هایی مثل گلايسين، هیستیدین، لیزین، متیونین و سیستئین است که به جذب روی از دستگاه گوارش کمک می‌کند.

ترکیبات دیگر مثل سترات، ویتامین B<sub>6</sub> و پیکولیمیک که توسط پانکراس ترشح می‌شود نیز جذب روی را افزایش می‌دهند. محصولات گیاهی حاوی روی از نظر زیستی دستیابی کمی



دارند. علت آن وجود فیبر و اسید فتیک در این منابع می‌باشد که جلوی جذب روی را می‌گیرد. کلسیم، مس، آهن و منیزیم نیز از طریق رقابت با روی از جذب آن جلوگیری می‌کنند. روی ترکیب ضروری در ساختار حدود ۳۰۰ آنزیم است که نقش روی در این آنزیم‌ها به سه گروه تقسیم می‌شود.

۱- عملکرد کاتالیتیک: در موارد فقدان روی باعث از دست رفتن کامل عملکرد آنزیم می‌گردد از جمله این آنزیم‌ها کربنیک انهیدراز، الکل دهیدروژناز، کربوکسی پپتیداز، پروتئاز انسولین (آنزیم تخریب کننده انسولین) هستند.

۲- عملکرد شبه کاتالیتیک (co-catalytic): در این موارد ۲ یا ۳ فلز برای عملکرد کامل آنزیم لازم است. در این موارد روی در جایگاهی بسیار نزدیک با فلز مرکزی قرار دارد و توسط یک آمینواسید و یا یک مولکول آب از یکدیگر جدا شده است. مثالی از این آنزیم‌ها سوپراکسید دیسموتاز است که آنیون سوپراکسید را به اکسیژن و هیدروژن پراکسید تبدیل می‌کند و یک واکنش آنتی اکسیدانی را در همه سلول‌ها بر عهده دارد.

۳- عملکرد ساختاری: در این آنزیم‌ها یون روی برای تشکیل ساختار سوم و گاهی ساختار چهارم آنزیم لازم است از جمله می‌توان به متالوپروتئین‌هایی که در بیان ژن‌ها دخیل هستند اشاره نمود (۷، ۳۳).

کمبود روی در انسان برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۶۰ توسط parasad و همکاران توضیح داده شد. آن‌ها مشاهده کردند که بیماران با کمبود روی دچار علائمی مثل کمبود رشد، آنمی، هیپوگنادیسم، بزرگی کبد و طحال، پوست خشک و سخت و خاک‌خواری می‌شوند. کمبود روی همچنین باعث ریزش مو، ضایعات پوستی و اسهال می‌شود. روی دارای اثر ضدالتهابی قوی نیز

می‌باشد. روی همچنین در متابولیسم ویتامین A توسط کبد، در عملکرد هیپوفیز و ذخیره و استفاده از انسولین نقش اساسی دارد.

گاستین (Gustin) هورمون همراه با روی است که کمبود این هورمون باعث کاهش حس چشایی می‌شود. کاهش فعالیت آنزیم کربنیک انهیدراز در نتیجه کمبود روی باعث ایجاد اشکالاتی در معده و روده می‌گردد. در نهایت کمبود روی باعث افزایش آنزیم آروماتاز و تبدیل تستوسترون به استروژن و در نتیجه کاهش اسپرماتوژنز می‌شود.

کمبود روی باعث آسیب DNA دو رشته‌ای می‌شود در نتیجه باعث افزایش رشد غیرطبیعی سلول می‌شود. کمبود ویتامین C، ویتامین E، آهن و روی باعث آسیب به DNA از طریق ایجاد شکستگی در DNA و آسیب اکسیداتیو DNA می‌شود. احتمالاً دو مکانیسم باعث آسیب DNA در اثر کمبود روی می‌شود:

۱- کمبود روی عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان حاوی روی مثل سوپراکسید دیسموتاز را کاهش می‌دهد.

۲- کمبود روی باعث کاهش ترمیم DNA از طریق کاهش بیان و فعالیت پروتئین‌های ترمیم‌کننده DNA می‌شود. بنابر این سلول‌های دارای کمبود روی دچار آسیب به DNA و عدم توانایی در ترمیم DNA می‌شود.

یکی از نقش‌های بسیار مهم روی حفظ سلامت سیستم ایمنی و در نتیجه کمک به بدن برای مبارزه با عفونت‌ها از قبیل آنفولانزا و سرماخوردگی است. روی قسمت‌های مختلف سیستم ایمنی (ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی) را تحت تاثیر قرار می‌دهد. ایمنی غیر اختصاصی شامل سدهای دفاعی از قبیل پوست و مخاط پوشاننده دستگاه گوارش و تنفسی، عملکرد لکوسیت‌های چند هسته‌ای، عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی و فعالیت کمپلمان است. ایمنی

اختصاصی شامل فعالیت سلول‌های T,B و تولید آنتی‌بادی می‌باشد اثرات کمبود روی بر روی عملکرد ماکروفاژها شامل نقص در فاگوسیتوز، تولید سیتوکین و نقص در کشتن درون سلولی است.

روی اثر مهمی بر روی رشد ویروس‌های مختلف شامل رینوویروس، پیکورناویروس، توگاویروس، ویروس هرپس و ویروس واکسینا دارد. همچنین مطالعات زیادی در دست انجام است که از سودمندی روی در عفونت HIV و عفونت‌های فرصت‌طلب همراه با آن حکایت می‌کند. کاهش سطح پلاسمایی روی با افزایش سه برابر مرگ و میر ناشی از HIV همراه است در حالی که سطوح طبیعی روی با پیشرفت آهسته‌تر بیماری و کاهش میزان عفونت‌های فرصت‌طلب همراه است. تحقیقات نشان داده‌اند که انگل‌ها قادر به زندگی بهتر در میزبان با کمبود روی هستند.

روی یکی از عوامل غذایی لازم برای رشد در حیوانات و انسان است. تاخیر در رشد استخوان در شرایطی که منجر به کمبود روی می‌شود اتفاق می‌افتد. نشان داده شده است که مقدار روی در استخوان با افزایش سن و یائسگی کاهش می‌یابد که بیان‌کننده نقش روی در بیماری‌های استخوان است. روی اثرات محرک روی استئوبلاست‌ها جهت تشکیل و معدنی کردن استخوان دارد.

روی به طور مستقیم آنزیم tRNA – سنتتاز را فعال می‌کند که منجر به ساخت پروتئین در سلول می‌شود. نشان داده شده است که روی بیان ژن فاکتور نسخه برداری RUNX2 را تحریک می‌کند که این فاکتور باعث تبدیل سلول استخوانی به استئوبلاست می‌شود. روی همچنین با مهار ایجاد سلول‌های شبه‌استئوکلاست از سلول‌های مغز استخوان و نیز تحریک آپوپتوز در سلول‌های استئوکلاست بالغ باعث کاهش جذب استخوان می‌شود.

روی برای رشد طبیعی و عملکرد طبیعی مغز نیاز است. روی بر رشد و بلوغ نورون‌ها، سنتز نوروترانسمیترها و عملکرد گیرنده‌های مشخص اثر دارد. مطالعات نشان می‌دهد که حتی کمبود خفیف روی عملکرد شناختی فرد را در افراد بزرگسال تحت تاثیر قرار می‌دهد. اختلال شناختی باعث تغییر در تمرکز، فعالیت، رفتارهای عصبی - روانی و حرکتی می‌شود.

دریافت روی با رفتارهای اجتماعی، سطح فعالیت و توانایی خواندن در کودکان سنین مدرسه ارتباط دارد. بعضی مطالعات نشان می‌دهد که کمبود روی نقش اساسی در آسیب‌شناسی نقص توجه و بیش‌فعالی یا ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) دارد.

کمبود روی یکی از شایع‌ترین کمبودهای مواد غذایی در افراد پیر بوده و یک فاکتور مهم در توسعه بیماری الزایمر می‌باشد. بیش‌تر آنزیم‌هایی که در ترمیم، تکثیر و نسخه‌برداری شرکت دارند حاوی روی هستند و یکی از دلایل دمانس، اثرات غیر موثر این آنزیم‌های روی DNA در سلول‌های عصبی است. هم‌چنین بعضی مطالعات خلاف این قضیه را نشان داده‌اند و بیان کرده‌اند که روی ممکن است در ایجاد الزایمر نقش داشته باشد.

مطالعات دیگر نشان داده است که آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در اطراف بافت آسیب دیده مغز تجمع می‌یابد. این مطالعه بیان می‌دارد که افزایش غلظت روی در بافت آسیب دیده به جهت تلاش بدن برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد است. در نهایت هنوز نقش روی در پیشرفت بیماری الزایمر مشخص نیست.

روی بر روی جنبه‌های مختلف سیستم تناسلی مردانه از قبیل متابولیسم هورمون‌ها، تشکیل اسپرم و حرکت اسپرم‌ها تاثیر می‌گذارد. به طور طبیعی غلظت روی در ارگان‌های تناسلی مردانه به ویژه غدد پروستات و اسپرماتوزوئید بالا است.

سطوح پایین روی در مردان با کاهش سطح تستوسترون، اولیگواسپرمی و ازواسپرمی همراه است. سطوح روی در مایع منی با مورفولوژی اسپرم ارتباط دارد. چندین مطالعه نشان می‌دهد که از مکمل روی می‌توان در درمان اولیگواسپرمی و سطوح پایین روی استفاده کرد. کمبود روی مادری با سقط خودبخودی جنین همراه است. کمبودهای خفیف‌تر روی با کاهش وزن هنگام تولد، عقب ماندگی رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، عوارض زایمان همراه است. کمبود روی همچنین اثرات بدی روی سیستم ایمنی نوزاد دارد و باعث کاهش انتقال آنتی‌بادی‌های مادری به جنین در سه‌ماهه آخر بارداری می‌شود (۳۴-۳۶).

### ۱-۳- اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS)

#### ۱-۳-۱- هدف اصلی طرح (General Objective)

بررسی سطح سرمی مس و روی و نسبت آن‌ها در بیماران مبتلا به اندومتريوز

#### ۱-۳-۲- اهداف فرعی (Specific Objectives)

- تعیین سطح سرمی مس به تفکیک دو گروه مورد مطالعه (گروه کنترل و گروه بیماران

اندومتريوز)

- تعیین سطح سرمی روی به تفکیک دو گروه مورد مطالعه (گروه کنترل و گروه بیماران

اندومتريوز)

- تعیین نسبت مس به روی در بیماران مبتلا به اندومتريوز به تفکیک دو گروه مورد مطالعه

(گروه کنترل و گروه بیماران اندومتريوز)

### ۱-۳-۳- اهداف کاربردی (Applied Objective)

شناسایی افراد پرخطر از نظر ابتلا به اندومتريوز

### ۱-۳-۴- فرضیه‌ها (Hypothesis)

- میانگین سطح سرمی مس در سرم زنان مبتلا به اندومتريوز با افراد کنترل تفاوت دارد.
- میانگین سطح سرمی روی در سرم زنان مبتلا به اندومتريوز با افراد کنترل تفاوت دارد.
- سطح سرمی مس و روی در سرم زنان با بروز بیماری اندومتريوز ارتباط دارد.

### ۱-۳-۵- جدول متغیرها

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
μg/dl	میزان مس در سرم				*	*		میزان مس در سرم
μg/dl	میزان روی در سرم				*	*		میزان روی در سرم
	رشد غیر طبیعی بافت اندومتريال به خارج از رحم		*				*	اندومتريوز

# فصل دوم

## بررسی متون

## ۲-۱- تنش اکسیداتیو و اندومتريوز

برخی از مطالعات نشان دادند که رژیم غذایی می‌تواند علایم اندومتريوز را تخفیف دهد و دریافت مقادیر بیش‌تری از آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد مکمل می‌تواند در کنترل تنش اکسیداتیو نقش داشته باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ میلادی توسط Savaris انجام شد ۲۵ زن با تشخیص تایید شده لاپاراسکوپی و بافت‌شناسی اندومتريوز و ۲۰ زن هم در گروه کنترل انتخاب شدند. کالری و دریافت مواد غذایی آنان مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات ترکیبات آن جمع‌آوری شد. همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون با اندازه‌گیری میزان تیول سنجش شد. در این مطالعه میانگین دریافت کالری روزانه در زنان دارای اندومتريوز بالاتر از گروه کنترل بود. با بررسی دریافت مواد غذایی، از نظر آماری تفاوت زیادی در میزان مصرف فیبر در گروه اندومتريوز و اسیدهای چرب غیراشباع در گروه کنترل وجود داشت. در نهایت دریافت چربی بیش‌تر با افزایش ریسک اندومتريوز در زنان همراهی داشت. زنان گروه اندومتريوز میزان بالاتری از دریافت فیبر و ویتامین B<sub>9</sub> و ویتامین B<sub>1</sub> را در افراد دارای مراحل یک و دو بیماری در مقایسه با مراحل سه و چهار بیماری داشتند. توانایی آنتی‌اکسیدانی در زنان دارای اندومتريوز پایین‌تر بود اما هیچ ارتباطی با وزن و میزان دریافت غذایی نداشت. هیچ ارتباطی بین مقدار تیول با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی مواد غذایی در گروه‌ها وجود نداشت ولی سطح تیول در زنان با مراحل اول و دوم اندومتريوز نسبت به زنان دارای مراحل سه و چهار بالاتر بود. هم‌چنین در این مطالعه برای کاهش التهاب حاصل از اندومتريوز، دریافت اسیدهای چرب غیراشباع از خانواده امگا ۳ و ۶ توصیه شده است و این در حالی است که در زنان مبتلا به اندومتريوز مقدار این نوع چربی نسبت به میزان توصیه شده پایین‌تر است و میزان مصرف این



چربی‌ها در افراد دارای اندومتريوز نسبت به گروه کنترل کمتر بود. در این مطالعه گزارش شده است که یک اثر معنی‌دار بین مصرف گوشت قرمز و افزایش ریسک ابتلا به اندومتريوز وجود دارد در حالی که مصرف سبزیجات سبز رنگ، میوه تازه و روغن ماهی سبب حفاظت در برابر اندومتريوز می‌گردد (۱۸).

مطالعات Pejic و همکاران در سال ۲۰۰۸ میلادی که در ارتباط با بروز هایپرپلازی و رشد بدخیم بافت اندومتر در زنان بود نشان داد که میزان آنزیم سوپراکسیددیسموتاز و همچنین پراکسیداسیون چربی مهم‌ترین عامل در بروز هایپرپلازی و رشد بدخیم بافت اندومتر در زنان می‌باشد (۳۷).

## ۲-۲- مس و روی در اختلالات

در سال‌های اخیر مطالعات چشمگیری روی اثرات عناصر کمیاب به خصوص مس و روی در میزان ناباروری در زنان و مردان انجام گرفته است.

در مطالعات Marinov و همکاران که در ارتباط با بیماران مبتلا به سرطان تخمدان انجام شد مقادیر بالایی از مس و نسبت مس به روی در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گزارش شده است (۳۸).

مطالعات Sing و همکاران در ارتباط با مصرف قرص‌های ضدبارداری نشان داد در زنانی که قرص‌های ضدبارداری مصرف می‌نمایند میزان سرمی مس و روی آن‌ها هم در سرم و هم در بافت اندومتر در طول دوره قاعدگی افزایش می‌یابد (۳۹).

در طی پژوهشی که در سال ۲۰۱۳ میلادی توسط Turgut در ترکیه در خصوص بیماران با اندومتريوز پیشرفته صورت گرفت اهمیت فاکتورهای چون غلظت مس و سطح سرولولپلاسمین

و مارکرهای تنش اکسیداتیو در پاتوژنز اندومتريوز بررسی شد. در این مطالعه گذشته‌نگر ۷۲ زن که با روش لاپاراسکوپي یا لاپاراتومی با شکایت‌هایی همچون نازایی، درد لگنی، توده لگنی، یا اندومتريوزیس انتخاب شدند به دو گروه بر اساس تشخیص جراحی و تایید بافت‌شناسی تقسیم شدند. در این مطالعه غلظت مس، سطح سرولوپلاسمین، تری‌گلیسرید و LDL در گروه زنان با اندومتريوز پیشرفته بالاتر بود در حالی که مقدار HDL نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود. در این مطالعه هیچ تفاوتی بین فعالیت مالون‌دی‌آلدهید (MDA) سرم بین دو گروه وجود نداشت (۴۰).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ میلادی سطح فلزهای کمیاب مهمی چون مس، روی و سلیوم در بیماران با تشخیص آرتریت روماتوئید (RA) بررسی شد. در این مطالعه سطح مس به طور معنی‌داری نسبت به افراد سالم بالاتر و در مقابل سطح روی و سلیوم نسبت به افراد سالم پایین‌تر بود. در این مطالعه اشاره شد که نتیجه کاهش سطح روی و سلیوم و افزایش در مس شاید پاسخی به التهاب باشد و نتیجه‌ای از استراتژی دفاعی ارگانیسم است که به وسیله مواد شبه‌هورمونی میانجی‌گری می‌شود و جالب این که در افراد RA با دریافت متوتروکسات سطح روی بالاتری مشاهده می‌شد. مشاهدات حاکی از این بود که سطح روی با متالوتیونین بیوسنتز شده در کبد و سایر بافت‌ها مرتبط بود و افزایش سطح مس در ارتباط با سرولوپلاسمین بود. در این مطالعه کاهش سلیوم یک مکانیسم دفاعی علیه التهاب ذکر شده است (۴۱).

در سال ۲۰۰۵ میلادی مطالعه‌ای با هدف مقایسه سطح فلزهای کمیاب مس و روی در بیماران بروسلوزی با افراد سالم انجام شد. در این مطالعه سطح مس در بیماران بروسلوزی بالاتر از افراد سالم و سطح روی در این بیماران پایین‌تر بود. اما سطح روی در کبد بیماران افزایش یافته بود. در این مطالعه اشاره شد که تغییرات اختصاصی فلزهای کمیاب جزو اصلی

---

پاسخ فاز حاد است که ممکن است مقدار ایمونوسایتوکاین‌ها را تغییر داده و این به عنوان ارگانيسم دفاعی میزبان در طی بروسلوز باشد (۴۲).

# فصل سوم

## مواد و روش‌ها

### ۳-۱- جامعه مورد مطالعه

جامعه آماری در این مطالعه توصیفی - تحلیلی کلیه زنان مراجعه کننده به بیمارستان کوثر قزوین با تشخیص اولیه نازائی بودند که برای عمل لاپاراسکوپی کاندید شده بودند. در جمع‌آوری داده‌ها از نمونه‌گیری آسان استفاده شد. همه‌ی افراد مورد مطالعه در گروه سنی ۱۸ تا ۴۰ سال قرار داشتند و همگی در هنگام نمونه‌گیری در فاز لوتئال سیکل قاعدگی بودند. تشخیص فاز لوتئال توسط متخصص زنان صورت پذیرفت و پرسشنامه عمومی به وسیله مصاحبه حضوری تکمیل گردید.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

- ابتلا به بیماری اورولوژیک یا گوارشی همراه درد لگن

- ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون، کبدی یا اندوکرینی

- دریافت استروژن و یا پروژستین در ۳ ماه اخیر

- ابتلا به بیماری‌های التهابی مزمن لگنی، رحم و تخمدان.

تعداد افراد مورد مطالعه با توجه به مطالعات مشابه گذشته و بر اساس هزینه و امکانات

موجود و انجام محاسبات آماری مشخص گردید.

تعداد ۴۷ زن مبتلا به اندومتریوز که با روش لاپاراسکوپی بیماری اندومتریوز آن‌ها تایید

گردید به عنوان گروه بیمار و ۴۷ زن که با روش لاپاراسکوپی بیماری اندومتریوز آن‌ها رد شده

است به عنوان گروه کنترل، مورد مطالعه قرار گرفتند. سایر بیماری‌هایی که ممکن است پس از

لاپاراسکوپی تشخیص داده شوند عبارت از میومای رحم، ناباروری یا درد لگنی با منشأ

ناشناخته، Dermoid cysts، Serous cysts، Para ovarian cysts، Mucinous cysts بودند.

این بیماری‌ها جزء بیماری‌های التهابی محسوب نشده و این افراد به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

### ۳-۲- تهیه نمونه خون

نمونه‌گیری در فاز لوتئال سیکل قاعدگی در حالت ناشتا در ساعت ۸ الی ۱۰ صبح انجام شد. نمونه خون وریدی اخذ شده از بیماران در لوله‌های مخصوص که قبلاً با اسید نیتریک شسته شده بودند جمع‌آوری گردید و بلافاصله بعد از جدا نمودن سرم در حرارت ۲۰- تا زمان انجام آزمایش نگه‌داری شد.

### ۳-۳- اندازه‌گیری مس و روی

برای تعیین میزان سرمی مس و روی، از روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی (AAS) شعله استفاده شد. ابتدا نمونه‌های سرم توسط آب دیونیزه به نسبت ۱ به ۴ رقیق گردیدند و سپس میزان مس و روی توسط دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی شعله (Avanta PM; GBC, Australia) به ترتیب در طول موج ۳۲۴/۷ و ۲۱۳/۹ نانومتر اندازه‌گیری شدند (۴۳). شدت جریان لامپ ۳ میلی‌آمپر و پهنای شکاف ۰/۵ نانومتر بود. از مخلوط استیلن - هوا برای ایجاد شعله استفاده شد. از استاندارد ۱۰۰۰ میلی‌گرم در لیتر مس و روی برای تهیه محلول‌های استاندارد استفاده شد.

### ۳-۴- روش‌های آماری

یافته‌ها در قالب جدول‌های آماری، نمودار و شاخص‌های عددی ارائه گردید. نرمالیتی داده‌های کمی با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنف مورد بررسی قرار گرفت. برای آنالیز داده‌ها از آزمون t و آنالیز واریانس استفاده شد. سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

---

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ آنالیز شد. مقادیر بر اساس «انحراف معیار  $\pm$  میانگین» بیان شده است.

# فصل چهارم

## یافته‌ها



#### ۴-۱- مشخصات افراد مورد مطالعه

مشخصات افراد مورد مطالعه (گروه کنترل و بیماران دارای اندومتریوز) شامل سن، وزن، دور کمر، قد و شاخص توده بدن (BMI) در جدول ۴-۱ آورده شده است.

میانگین سن افراد گروه کنترل و بیماران در این مطالعه به ترتیب  $28/8 \pm 5/0$  و  $30/3 \pm 5/6$  سال بود و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه وجود نداشت.

میانگین وزن بدن افراد گروه کنترل و بیماران در این مطالعه به ترتیب  $66/9 \pm 10/5$  و  $65/1 \pm 10/4$  کیلوگرم بود و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه وجود نداشت.

میانگین دور کمر افراد گروه کنترل و بیماران در این مطالعه به ترتیب  $80/5 \pm 8/2$  و  $77/7 \pm 9/1$  سانتیمتر بود و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه وجود نداشت.

میانگین قد افراد گروه کنترل و بیماران در این مطالعه به ترتیب  $158/8 \pm 5/7$  و  $160/9 \pm 5/6$  سانتیمتر بود و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه وجود نداشت.

میانگین شاخص توده بدن افراد گروه کنترل و بیماران در این مطالعه به ترتیب  $26/6 \pm 4/2$  و  $25/2 \pm 4/3$  کیلوگرم بر متر<sup>۲</sup> بود و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه وجود نداشت.

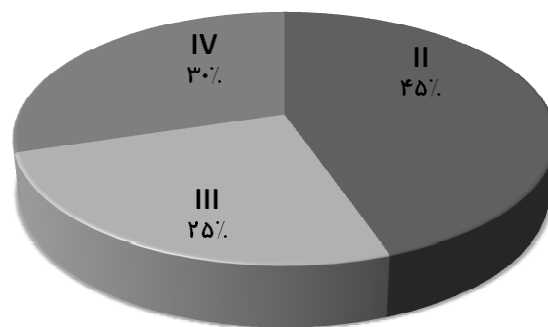
در گروه بیماران ۲۱ نفر در درجه دو (۴۴/۷ درصد)، ۱۲ نفر در درجه سه (۲۵/۵ درصد) و ۱۴ نفر در درجه چهار (۲۹/۸ درصد) از نظر پیشرفت بیماری بودند.

جدول شماره ۴-۱: میانگین سن (سال)، وزن (کیلوگرم)، دور کمر (سانتیمتر)، قد (سانتیمتر) و شاخص توده بدن

(کیلوگرم بر متر<sup>۲</sup>) در گروه کنترل و بیماران دارای اندومتريوز (خصوصیات دموگرافیک)

گروه	کنترل (۴۷ نفر) (Mean±SD)	بیمار (۴۷ نفر) (Mean±SD)	مقدار p
سن (سال)	۲۸/۸±۵/۰	۳۰/۳±۵/۶*	۰/۱۶۴
وزن بدن (کیلوگرم)	۶۶/۹±۱۰/۵	۶۵/۱±۱۰/۴*	۰/۴۰۸
دور کمر (سانتیمتر)	۸۰/۵±۸/۲	۷۷/۷±۹/۱*	۰/۱۲۴
قد (سانتیمتر)	۱۵۸/۸±۵/۷	۱۶۰/۹±۵/۶*	۰/۰۷۲
شاخص توده بدن (BMI) (کیلوگرم بر متر <sup>۲</sup> )	۲۶/۶±۴/۲	۲۵/۲±۴/۳*	۰/۱۲۸

\* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد



نمودار ۴-۱ - توزیع بیماران دارای اندومتريوز در درجه‌های مختلف بیماری بر حسب درصد

## ۴-۲- مقادیر مس و روی سرم

در این مطالعه میانگین مقدار مس سرم در افراد گروه کنترل و بیماران به ترتیب  $111/5 \pm 19/2$  و  $131/1 \pm 11/0$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود (جدول ۴-۲) و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه مشاهده گردید ( $P < 0/001$ ).

در این مطالعه میانگین مقدار روی سرم در افراد گروه کنترل و بیماران به ترتیب  $109/4 \pm 22/5$  و  $108/3 \pm 20/8$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود (جدول ۴-۲) و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه مشاهده نگردید.

در این مطالعه میانگین نسبت مس به روی سرم در افراد گروه کنترل و بیماران به ترتیب  $1/05 \pm 0/23$  و  $1/26 \pm 0/29$  بود (جدول ۴-۲) و تفاوت معنی‌داری بین میانگین دو گروه مشاهده گردید ( $P < 0/001$ ).

جدول شماره ۴-۲: میانگین مقدار مس (میکروگرم بر دسی‌لیتر)، روی (میکروگرم بر دسی‌لیتر) و نسبت مس به

روی سرم در گروه کنترل و بیماران دارای اندومتريوز

مقدار p	بیمار (۴۷ نفر) (Mean $\pm$ SD)	کنترل (۴۷ نفر) (Mean $\pm$ SD)	گروه
$< 0/001$	$131/1 \pm 11/0^{\dagger}$	$111/5 \pm 19/2$	مس ( $\mu\text{g/dl}$ )
$0/809$	$108/3 \pm 20/8^*$	$109/4 \pm 22/5$	روی ( $\mu\text{g/dl}$ )
$< 0/001$	$1/26 \pm 0/29^{\dagger}$	$1/05 \pm 0/23$	نسبت مس به روی سرم

$\dagger$  تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل وجود دارد ( $P < 0/05$ )

\* تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد

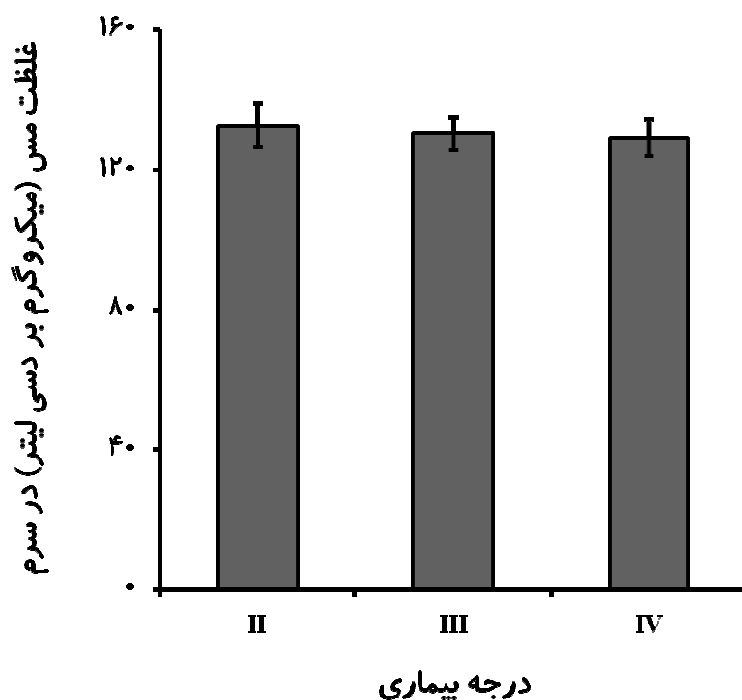
### ۳-۴- ارتباط بین مقدار مس سرم بیماران و درجه بیماری

میانگین مقدار مس سرم در بیماران دارای درجه دو بیماری (تعداد ۲۱ نفر)  $132/7 \pm 12/2$

میکروگرم بر دسی‌لیتر، در بیماران دارای درجه سه بیماری (تعداد ۱۲ نفر)  $130/5 \pm 9/4$

میکروگرم بر دسی‌لیتر و در بیماران دارای درجه چهار بیماری (تعداد ۱۴ نفر)  $129/4 \pm 10/5$

میکروگرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت موجود در میانگین‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.



نمودار ۲-۴- مقدار مس سرم (میکروگرم بر دسی لیتر) و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه

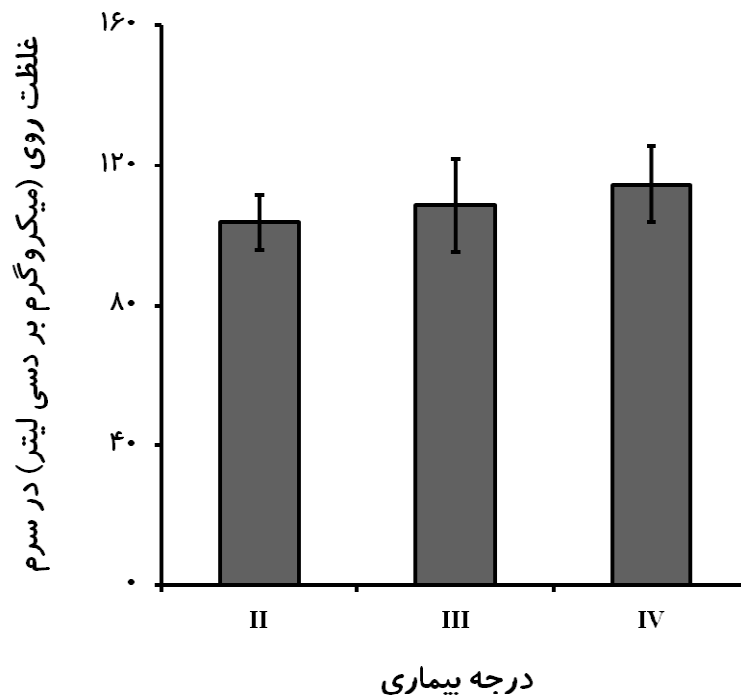
#### ۴-۵- ارتباط بین مقدار روی سرم بیماران و درجه بیماری

میانگین مقدار روی سرم در بیماران دارای درجه دو بیماری (تعداد ۲۱ نفر)  $103/9 \pm 15/7$

میکروگرم بر دسی‌لیتر، در بیماران دارای درجه سه بیماری (تعداد ۱۲ نفر)  $108/8 \pm 26/8$

میکروگرم بر دسی‌لیتر و در بیماران دارای درجه چهار بیماری (تعداد ۱۴ نفر)  $114/7 \pm 21/7$

میکروگرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت موجود در میانگین‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.



نمودار ۳-۴- مقدار روی سرم (میکروگرم بر دسی لیتر) و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه

#### ۴-۶- ارتباط بین نسبت مس به روی سرم بیماران و درجه بیماری

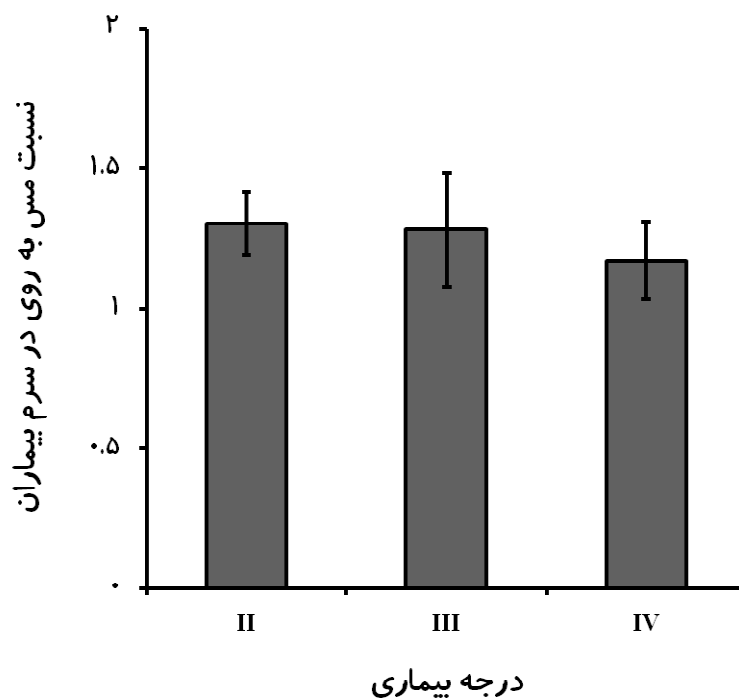
میانگین نسبت مس به روی سرم در بیماران دارای درجه دو بیماری (تعداد ۲۱ نفر)

$1/30 \pm 0/22$  میکروگرم بر دسی‌لیتر، در بیماران دارای درجه سه بیماری (تعداد ۱۲ نفر)

$1/28 \pm 0/41$  میکروگرم بر دسی‌لیتر و در بیماران دارای درجه چهار بیماری (تعداد ۱۴ نفر)

$1/17 \pm 0/28$  میکروگرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت موجود در میانگین‌ها از نظر آماری معنی‌دار

نبود.



نمودار ۴-۶- نسبت مس به روی سرم و درجه بیماری در افراد بیمار مورد مطالعه

## فصل پنجم

### بحث و نتیجه‌گیری

## ۵-۱- بحث

اندومتريوز یک بیماری التهابی وابسته به استروژن است که در دوران باروری در زنان ممکن است ایجاد گردد و معمولاً در زمان یائسگی کمتر مشاهده می‌شود مگر در زنانی که از هورمون درمانی بعد از یائسگی استفاده می‌کنند. این بیماری از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن زنان است که تاکنون علت آن، علی‌رغم تحقیقات گسترده، مشخص نشده است. محققین بیماری اندومتريوز را به عنوان یک بیماری چند علتی در نظر می‌گیرند که می‌تواند ناشی از یک التهاب مزمن در فضای پريتونيال می‌باشد (۴۴).

مشخص شده است که در بافت اندومتر انسان، رادیکال‌های اکسیژن تولید می‌گردند و میزان این تولید در طول سیکل قاعدگی و حتی حاملگی در حال تغییر می‌باشد. برای کنترل تولید بیش از حد گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS)، سلول با استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدانی از خود در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند و این عوامل باعث کاهش مقدار ROS در بدن می‌گردند. همچنین آنتی‌اکسیدانت‌های مختلف آنزیمی نیز علیه این رادیکال‌های آزاد در بدن وجود دارند. سوپراکسیددیسموتاز تنها آنزیمی است که باعث حذف رادیکال‌های سوپراکسید و تبدیل آن‌ها به  $O_2$  و  $H_2O_2$  می‌گردد. پراکسید هیدروژن هم توسط کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز تخریب و به  $H_2O$  و  $O_2$  تبدیل می‌شود. اگر اختلالی در سیستم آنزیمی سوپراکسیددیسموتاز به وجود آید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب اکسیداتیو می‌شوند. مطالعات Sugino و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان داد که ROS باعث القای بیان ژن آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در پاسخ به هورمون‌های استروژن و پروژسترون در سلول‌های استرومای اندومتر می‌گردد (۴۵).



گزارش شده است که ROS می‌تواند یکی از عوامل مهم در بروز التهاب و بیماری اندومتريوز باشد (۴). از آنجائی که مس در ساختار آنزیم سوپراکسید دیسموتاز وجود دارد، لذا میزان مس در بدن به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی می‌تواند مانع از بروز آسیب‌های اکسیداتیو گردد. در این مطالعه مقدار مس در بیماران اندومتريوز اندازه‌گیری شد و مشاهده شد که مقدار آن در بیماران اندومتريوز به صورت معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل است. سرولوپلاسمین پروتئین دیگری است که دارای مس در ساختمان خود است و به عنوان یک پروتئین فاز حاد در هنگام التهاب در خون افزایش می‌یابد. یکی از دلایل افزایش میزان مس در سرم بیماران اندومتريوز که به عنوان یک بیماری التهابی در نظر گرفته می‌شود را می‌توان به دلیل افزایش مقدار پروتئین‌های حاوی مس در این بیماری دانست. افزایش میزان مس در سرم بیماران اندومتريوز که در این مطالعه مشاهده شده است با گزارش Turgut و همکاران که در سال ۲۰۱۳ میلادی ارائه شد مشابه می‌باشد. در این مطالعه میزان مس و سرولوپلاسمین در بیماران دارای اندومتريوز که درجه بیماری آن‌ها سه و چهار بود بررسی گردید. در این مطالعه میزان سرولوپلاسمین نیز در سرم بیماران اندومتريوز بیش‌تر از گروه کنترل بود (۴۰). برخی از محققین اشاره نموده‌اند که تغییرات اختصاصی فلزهای کمیاب می‌تواند جزو پاسخ فاز حاد باشد که ممکن است از طریق تغییر مقدار ایمونوسایتوکاین‌ها در پاسخ دفاعی موجود نقش داشته باشد (۴۲). با توجه با این که بیماری اندومتريوز به عنوان یک بیماری التهابی در نظر گرفته می‌شود (۴۶) و پاسخ فاز حاد یکی از پیامدهای التهاب است که در آن برخی از پروتئین‌ها از جمله پروتئین‌های حاوی مس در خون افزایش می‌یابند می‌توان افزایش مس در خون را در بیماران دارای اندومتريوز را توجیه نمود. در این مطالعه میزان مس سرم در بین مراحل بیماری

در بیماران دارای اندومتريوز مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معنی‌داری در مقدار مس سرم در مراحل مختلف بیماری مشاهده نشد.

از سال‌ها قبل نقش روی در واکنش‌های اکسیداتیو مطرح شده است. به نظر می‌رسد که روی عمل آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق اتصال به محل‌هایی در مولکول‌های چربی، پروتئین و DNA که محل قرار گرفتن آهن و مس است انجام می‌دهد. روی در ساختار شیمیایی پروتئین‌های درگیر در سیستم آنتی‌اکسیدانی نظیر متالوتیونین و سوپراکسید دیسموتاز وجود دارد. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز یکی از مهم‌ترین آنزیم‌ها در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد (۴۷). روی هم‌چنین در ساختار شیمیایی برخی از پروتئین‌های مهم از جمله کربوکسی‌پپتیداز، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسینوژن، اندوپپتیداز، آدنوزین‌دآمیناز، الکل دهیدروژناز و کربنیک‌انهدراز وجود دارد. این عنصر یکی از اجزای آنزیم‌های پلیمر است. به نظر می‌رسد روی دارای نقش حیاتی در تنظیم و کنترل رشد سلول‌های طبیعی باشد (۳۳). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقدار روی در بیماران اندومتريوز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل ندارد. در این مطالعه میزان روی سرم در بین مراحل بیماری در بیماران دارای اندومتريوز مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معنی‌داری در مقدار روی سرم در مراحل مختلف بیماری مشاهده نشد. قابل ذکر است که در منابع الکترونیکی مورد بررسی گزارشی در خصوص بررسی میزان روی در اندومتريوز به دست نیامد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در نسبت مس به روی سرم بین دو گروه کنترل و بیماران وجود دارد. با توجه به افزایش مقدار مس در سرم بیماران دارای اندومتريوز و عدم تغییر مقدار روی این یافته توجیه‌پذیر می‌باشد. افزایش نسبت مس به روی سرم در بیماران دارای اندومتريوز در پیشرفت پراکسیداسیون چربی در این بیماران ممکن است

تأثیرگذار باشد. همچنین افزایش مقدار مس به دلیل رقابت با روی جهت ورود به درون بافت‌ها می‌تواند سبب کاهش ورود روی به درون بافت گردد که در این صورت در سیستم آنتی‌اکسیدانی بافت ممکن است اختلال ایجاد گردد. این شرایط ورود هر چه بیشتر مس به درون بافت‌ها را مساعدتر می‌کند. مشخص شده است که مس در رشد بافت از طریق تحریک رگ‌زایی می‌تواند موثر باشد. مطالعات نشان داده است که با افزایش نسبت مس به روی فرایند تولید رگ‌های جدید می‌تواند افزایش یابد (۴۸، ۴۹). قابل ذکر است که با توجه به این که اندومتريوز به عنوان یک بیماری التهابی در نظر گرفته می‌شود برخی از پزشکان برای بیماران دارای اندومتريوز استفاده از مکمل روی را توصیه می‌کنند تا سبب کاهش عوارض اندومتريوز گردد. در این مطالعه نسبت مس به روی سرم در بین مراحل بیماری در بیماران دارای اندومتريوز مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معنی‌داری در نسبت مس به روی سرم در مراحل مختلف بیماری مشاهده نشد.

## ۵-۲- نتیجه‌گیری کلی

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقدار مس سرم و نسبت مس به روی سرم در بیماران دارای اندومتريوز بالاتر از گروه کنترل است اما تفاوت معنی‌داری در مقدار مس سرم و نسبت مس به روی سرم در مراحل مختلف بیماری مشاهده نشد. همچنین در مقدار روی سرم در بیماران دارای اندومتريوز با گروه کنترل تفاوتی مشاهده نگردید.

بر اساس نتایج بدست آمده می‌توان تصور کرد که تغییر سطح سرمی عنصر کمیاب مس در بیماران مبتلا به اندومتريوز احتمالاً می‌تواند نشان‌دهنده نقش بیولوژیکی این عنصر در آغاز و یا پیشرفت این بیماری باشد.

### ۵-۳- پیشنهادات

- با توجه به نتایج مطالعات حاضر، موارد زیر برای مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود:
- بررسی مقدار بافتی عناصر کمیاب از جمله مس و روی و نقش آن‌ها در چگونگی ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی در بافت اندومتر در بیماران اندومتريوز
  - بررسی ارتباط تغییر مقدار عناصر کمیاب از جمله مس سرم و سایتوکاین‌ها در بیماران دارای اندومتريوز
  - بررسی جمعیتی از زنان در یک دوره زمانی مشخص برای ارزیابی نقش عناصر کمیاب از جمله مس در آغاز و یا در مراحل پیشرفت بیماری اندومتريوز

# فصل ششم

## منابع

1. Giudice LC. Endometriosis. New England Journal of Medicine. 2010;362(25):2389-98.
2. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. Journal of assisted reproduction and genetics. 2010;27(8):441-7.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Human Reproduction. 2005;20(10):2698-704.
4. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol. 2005;3(28):1-21.
5. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. Molecular aspects of medicine. 2005;26(4):235-44.
6. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. Molecular aspects of medicine. 2005;26(4):268-98.
7. Miceli MV, Newsome DA. Zinc protects against oxidative damage in cultured human retinal pigment epithelial cells. Free Radical Biology and Medicine. 1999;26(5-6):704-13.
8. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2000;107(1):44-54.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endometriosis. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1057-73.
10. Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. Journal of epidemiology and community health. 1993;47(2):84-8.

11. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2007;22(10):2693-7.
12. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002;17(10):2715-24.
13. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human reproduction update*. 2011;17(3):327-46.
14. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility*. 2010;94(5):1609-15.
15. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422-69.
16. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;64(2):151-4.
17. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):511-9.
18. Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):314-8.
19. Fauser B, Diedrich K, Bouchard P, Domnguez F, Matzuk M, Franks S, et al. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Human reproduction update*. 2011;17(6):829-47.

20. Anger DL, Foster WG. The link between environmental toxicant exposure and endometriosis. *Frontiers in bioscience*. 2008;13:1578-93.
21. Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertil Reprod Med Clin North Am*. 1992;3(3):545-59.
22. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;955(1):11-22.
23. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;121(1):94-8.
24. Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchi L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis: a review. *Minerva ginecologica*. 2005;57(1):55-78.
25. Somigliana E, Vigano P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Human Reproduction*. 2004;19(8):1871-6.
26. Yang H, Lang J-h, Zhu L, Wang S, Sha G-h, Zhang Y. Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the combination of serum CA-125 for stages III and IV endometriosis. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(11):2011-4.
27. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(11):1204-12.
28. Wood AJJ, Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(4):266-75.
29. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.



30. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current topics in medicinal chemistry*. 2001;1(6):529-39.
31. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
32. de Romana DL, Olivares M, Uauy R, Araya M. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2011;25(1):3-13.
33. Salgueiro MaJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MaI, Caro R, De Paoli Ts, et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition Research*. 2000;20(5):737-55.
34. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(2):225-7.
35. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2006;20(1):3-18.
36. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:621S-4S.
37. Pejic S, Todorovic A, Stojiljkovic V, Cvetkovic D, Lucic N, Radojicic RM, et al. Superoxide dismutase and lipid hydroperoxides in blood and endometrial tissue of patients with benign, hyperplastic and malignant endometrium. *Anais da Academia Brasileira de Cinncias*. 2008;80(3):515-22.
38. Marinov B, Tsachev K, Doganov N, Dzherov L, Atanasova B, Markova M. The copper concentration in the blood serum of women with ovarian tumors (a preliminary report). *Akusherstvo Ginekologi*. 2000;39(2):36-7.

39. Sing EJ, Baccarini IM, O'Neill HJ, Olwin JH. Effects of oral contraceptives on zinc and copper levels in human plasma and endometrium during the menstrual cycle. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 1978;226(4):303-6.
40. Turgut A, Özler A, Görük NY, Tunc SY, Evliyaoglu O, Gül T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(11):1472-8.
41. Çolak M, Bingol NK, Ayhan O, Avci S, Bulut V. Serum copper, zinc and selenium levels in rheumatoid arthritis. *Romatizma*. 2001;16:66-71.
42. Cesur S, Kocaturk PA, Kavas GO, Aksaray S, Tezeren D, Ciftci U. Serum copper and zinc concentrations in patients with brucellosis. *Journal of Infection*. 2005;50(1):31-3.
43. Al-Sayer H, Al-Bader A, Khoursheed M, Asfar S, Hussain T, Behbehani AI, et al. Serum values of copper, zinc and selenium in adults resident in Kuwait. *Medical Principles and Practice*. 2000;9(2):139-46.
44. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(5, Part 1):965-74.
45. Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells. *Molecular human reproduction*. 2002;8(1):68-74.
46. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123(2):217-26.
47. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5):1447S-54S.

- 
48. Brewer GJ. Copper control as an antiangiogenic anticancer therapy: lessons from treating Wilson's disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2001;226(7):665-73.
49. Rosas R, Poo JL, Montemayor A, Isoard F, Majluf A, Labardini J. Utility of the copper/zinc ratio in patients with lymphoma or acute or chronic leukemias. *Rev Invest Clin*. 1995;47(6):447-52.

## Serum Levels of Copper and Zinc and Copper/Zinc Ratio in Patients with Endometriosis

### Abstract

**Background and aim:** Endometriosis is a condition where endometrium is found in locations outside the uterus, such as the ovaries and fallopian tubes. Endometriosis is an inflammatory, estrogen-dependent condition associated with pelvic pain and infertility. In humans, copper and zinc are important trace elements that accomplish decisive functions to maintain human health. According to the role of reactive oxygen species in endometriosis and copper and zinc importance on antioxidant system function, the aim of this study was to measure serum copper and zinc concentrations in patients with endometriosis.

**Methods:** Forty seven patients with endometriosis and 47 healthy individuals (control group without endometriosis) were included in this experimental study. Copper and zinc concentrations were measured by using atomic absorption spectrophotometer in sera of patients with endometriosis and control group.

**Findings:** Serum copper concentration was found significantly higher in patients group than those of control group ( $131.1 \pm 11.0$  and  $115.5 \pm 19.2$   $\mu\text{g/dl}$ , respectively) ( $p < 0.001$ ). Serum zinc concentration was  $108.3 \pm 20.8$   $\mu\text{g/dl}$  in patients with endometriosis and  $109.4 \pm 22.5$   $\mu\text{g/dl}$  in control group. Serum zinc concentration was not found significantly different in patients with endometriosis compared with those of control group. The Cu/Zn ratio was significantly higher in the patients groups than those of control group.

There are not differences in serum copper and zinc concentration and Cu/Zn ratio in the patients with different stage of endometriosis.

**Conclusion:** Our results showed that serum copper concentration is altered in endometriosis patients significantly. Serum zinc concentration did not show significant alteration in patients with endometriosis compared to control group. We suggest that elevation in copper level is probably responsive to inflammation.

**Keywords:** endometriosis, copper, zinc



**Qazvin University of Medical Sciences**

**Faculty of Medicine**

**Thesis submitted for MD degree**

**Serum Levels of Copper and Zinc and Copper/Zinc Ratio  
in Patients with Endometriosis**

**By**

**Leyla Hedayati Zafarghandi**

**Supervisor**

**Dr. Sirati-Sabet**

**Advisors**

**Dr. Dabbagh**

**Dr. Sahmani**

**Dr. Javadi**

**2013-14**